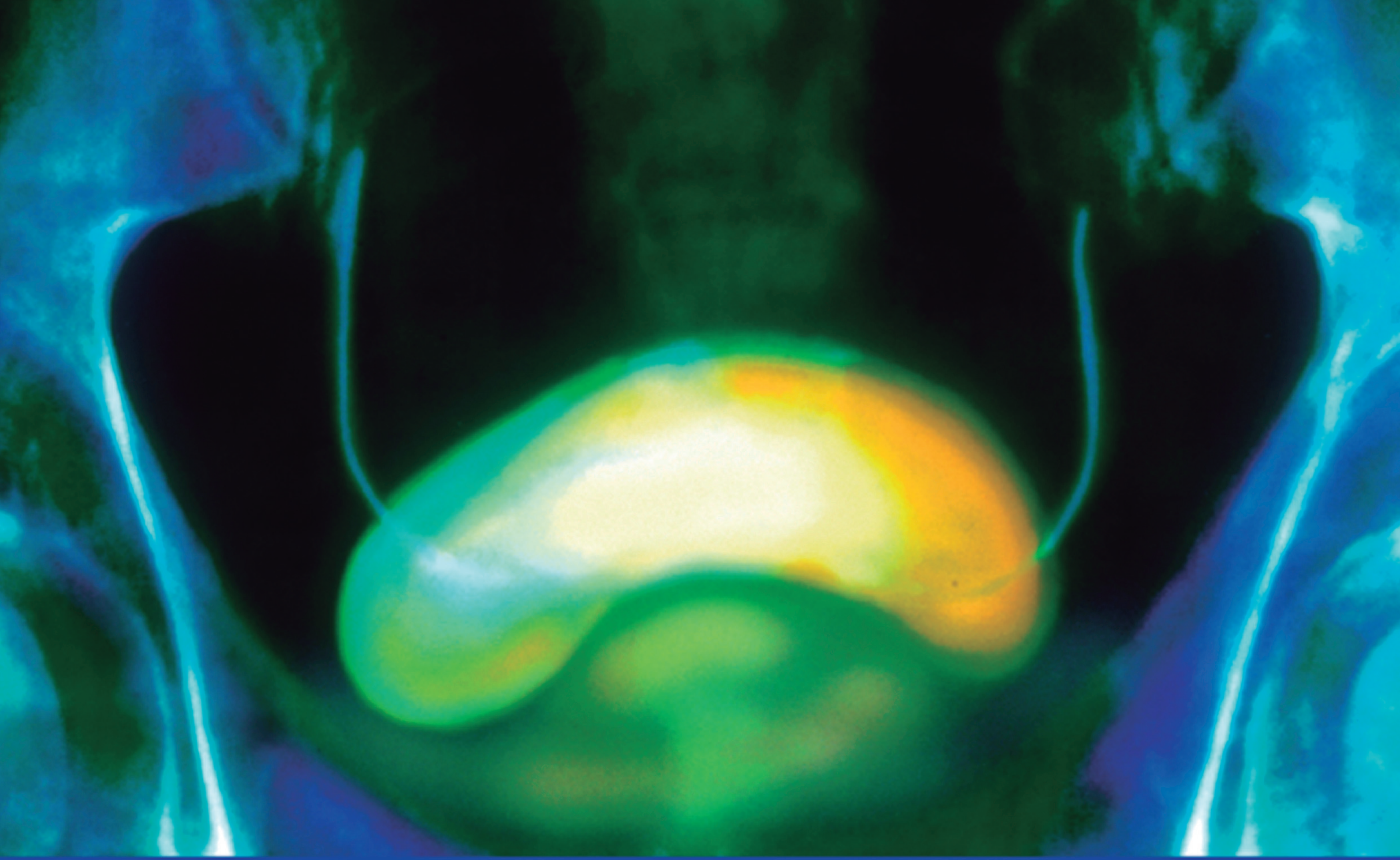


18ª edición

SMITH Y TANAGHO
Urología general

Jack W. McANINCH • Tom F. LUE

McGraw Hill Education
LANGE

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

a LANGE medical book

Smith y Tanagho Urología general

18A. EDICIÓN

Editado por

Jack W. McAninch, MD, FACS, FRCS(E)(Hon)
Professor of Urology
University of California School of Medicine
Chief, Department of Urology
San Francisco General Hospital
San Francisco, California

Tom F. Lue, MD, FACS, ScD (Hon)
Professor of Urology
Department of Urology
University of California School of Medicine
San Francisco, California

Traducción
Eloy Pineda Rojas

Mc Graw Hill Education

MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • MADRID • NUEVA YORK
SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO • AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL
NUEVA DELHI • SAN FRANCISCO • SINGAPUR • ST. LOUIS • SIDNEY • TORONTO

Director editorial: Javier de León Fraga
Editor de desarrollo: Héctor F. Guerrero Aguilar
Supervisor de producción: Juan José Manjarrez de la Vega

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El(los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

UROLOGÍA GENERAL

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.

DERECHOS RESERVADOS © 2014, respecto a la primera edición en español por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C. V.
Prolongación Paseo de la Reforma 1015,
Torre A, Piso 17,
Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C. P. 01376, México, D. F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana. Reg. No. 736

ISBN: 978-607-15-0978-9

Translated from the Eighteenth English edition of:
Smith & Tanagho's General Urology.
Copyright © 2013 by McGraw-Hill Companies, Inc.
Previous editions copyright © 2008, 2004, 2001, 2000 by the McGraw-Hill Companies, Inc.
All Rights Reserved
ISBN: 978-0-07-162497-8

1234567890 2356789014

Impreso en México Printed in Mexico

Dedicatoria

Emil A. Tanagho, MD

Contenido

Colaboradores vii
Prólogo x

1 Anatomía del aparato genitourinario 1
Emil A. Tanagho, MD; Tom F. Lue, MD, FACS, ScD (Hon)

2 Embriología del aparato genitourinario 17
Emil A. Tanagho, MD; Hiep T. Nguyen, MD

3 Síntomas de trastornos del aparato genitourinario 31
Jack W. McAninch, MD, FACS, FRCS(E)(Hon)

4 Exploración física del aparato genitourinario 41
Maxwell V. Meng, MD, MPH; Emil A. Tanagho, MD

5 Análisis urológicos de laboratorio 48
Sima P. Porten, MD, MPH; Kirsten L. Greene, MD, MS

6 Radiología de las vías urinarias 61
Scott Gerst, MD; Hedvig Hricak, MD, PhD

7 Radiología vascular con intervención 103
Roy L. Gordon, MD

8 Endourología y ureterorrenoscopia percutáneas 112
Joachim W. Thüroff, MD; Rolf Gillitzer, MD

9 Cirugía laparoscópica 133
J. Stuart Wolf, Jr., MD, FACS; Marshall L. Stoller, MD

10 Cirugía robótica en urología 149
Maxwell V. Meng, MD, MPH

11 Instrumentación retrógrada de las vías urinarias 159
Marshall L. Stoller, MD

12 Obstrucción y estasis urinarias 170
Emil A. Tanagho, MD; Tom F. Lue, MD, FACS, ScD (Hon)

13 Reflujo vesicoureteral 182
Emil A. Tanagho, MD; Hiep T. Nguyen, MD

14 Infecciones bacterianas de las vías genitourinarias 197
Hiep T. Nguyen, MD

15 Infecciones específicas de las vías genitourinarias 223
Emil A. Tanagho, MD; Christopher J. Kane, MD

16 Enfermedades de transmisión sexual 238
John N. Krieger, MD

17 Urolitiasis 249
Marshall L. Stoller, MD

18 Lesiones de las vías genitourinarias 280
Jack W. McAninch, MD, FACS, FRCS(E)(Hon)

19 Inmunología e inmunoterapia de cánceres urológicos 298
Eric J. Small, MD

20 Quimioterapia de tumores urológicos 303
Eric J. Small, MD

21 Carcinoma urotelial: cánceres de vejiga, uréter y pelvis renales 310
Badrinath R. Konety, MD, MBA; Peter R. Carroll, MD, MPH

22 Neoplasias parenquimatosos renales 330
Badrinath R. Konety, MD, MBA; Daniel A. Vaena, MD; Richard D. Williams, MD

23 Neoplasias prostáticas 350
Matthew R. Cooperberg, MD, MPH; Joseph C. Presti, Jr., MD; Katsuto Shinohara, MD; Peter R. Carroll, MD, MPH

24 Tumores genitales 380
Joseph C. Presti, Jr., MD

25 Derivación urinaria y sustituciones de vejiga 393
Badrinath R. Konety, MD, MBA; Susan Barbour, RN, MS, WOCN; Peter R. Carroll, MD, MPH

26 Radioterapia de tumores urológicos 408

Alexander R. Gottschalk, MD, PhD; Joycelyn L. Speight, MD, PhD; Mack Roach III, MD

27 Neurofisiología y farmacología de las vías urinarias inferiores 429

Karl-Erik Andersson, MD, PhD

28 Trastornos neuropáticos de la vejiga 442

Tom F. Lue, MD, FACS, ScD (Hon); Emil A. Tanagho, MD

29 Estudios urodinámicos 458

Sherif R. Aboseif, MD; Emil A. Tanagho, MD

30 Incontinencia urinaria 480

Tom F. Lue, MD, FACS, ScD (Hon); Emil A. Tanagho, MD

31 Trastornos de las glándulas suprarrenales 498

Christopher J. Kane, MD, FACS

32 Trastornos renales 513

Jack W. McAninch, MD, FACS, FRCS(E)(Hon)

33 Diagnóstico de nefropatías médicas 529

Brian K. Lee, MD; Flavio G. Vincenti, MD

34 Lesión renal aguda y oliguria 540

Brian K. Lee, MD; Flavio G. Vincenti, MD

35 Nefropatía crónica y tratamiento de reemplazo renal 545

Brian K. Lee, MD; Flavio G. Vincenti, MD

36 Trasplante renal 550

Stuart M. Flechner, MD, FACS

37 Trastornos del uréter y la unión ureteropélvica 570

Barry A. Kogan, MD

38 Trastornos de vejiga, próstata y vesículas seminales 583

Katsuto Shinohara, MD

39 Disfunción sexual masculina 596

Tom F. Lue, MD, FACS, ScD (Hon)

40 Urología femenina y disfunción sexual femenina 617

Donna Y. Deng, MD, MS; Alan W. Shindel, MD

41 Trastornos del pene y la uretra masculina 633

Jack W. McAninch, MD, FACS, FRCS(E)(Hon)

42 Trastornos de la uretra femenina 647

Donna Y. Deng, MD, MS; Emil A. Tanagho, MD

43 Trastornos del desarrollo sexual 654

Laurence S. Baskin, MD

44 Infertilidad masculina 687

Thomas J. Walsh, MD, MS; James F. Smith, MD, MS

45 El hombre que envejece 720

James F. Smith, MD, MS; Thomas J. Walsh, MD, MS

Apéndice: valores normales de laboratorio 731

Jack W. McAninch, MD, FACS, FRCS(E)(Hon)

Índice alfabético 735

Colaboradores

Sherif R. Aboseif, MD
Director, West Coast Center for Urinary Incontinence and Reconstructive Urology
St. John Medical Center
Oxnard, California

Karl-Erik Andersson, MD, PhD
Institute for Regenerative Medicine
Wake Forest University School of Medicine
Winston Salem, North Carolina

Susan Barbour, RN, MS, WOCN
Clinical Nurse Specialist
University of California Medical Center
San Francisco, California

Laurence S. Baskin, MD
Chief of Pediatric Urology
Department of Urology
University of California Children's Medical Center
San Francisco, California
Urólogo tratante
Children's Hospital Oakland
Oakland, California

Peter R. Carroll, MD, MPH
Professor
Ken and Donna Derr-Chevron Endowed Chair in Prostate Cancer
Department of Urology
University of California School of Medicine
San Francisco, California

Matthew R. Cooperberg, MD, MPH
Assistant Professor
Department of Urology
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center
San Francisco, California

Donna Y. Deng, MD, MS
Ken and Donna Derr-Chevron Endowed Chair in Prostate Cancer
Department of Urology
University of California School of Medicine
San Francisco, California

Stuart M. Flechner, MD, FACS
Ken and Donna Derr-Chevron Endowed Chair in Prostate Cancer
Department of Urology
Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, Ohio

Scott Gerst, MD
Associate Attending
Radiology
Memorial Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Nueva York, Nueva York

Rolf Gillitzer, MD
Associate Professor
Department of Urology
Johannes Gutenberg University
Mainz, Alemania

Roy L. Gordon, MD
Professor of Radiology
Department of Radiology
University of California
San Francisco, California

Alexander R. Gottschalk, MD, PhD
Associate Professor
Director of Cyberknife
Department of Radiation Oncology
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Kirsten L. Greene, MD, MS
Department of Urology
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Hedvig Hricak, MD, PhD
Chairman
Department of Radiology
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Professor of Radiology
Cornell University
Nueva York, Nueva York

Christopher J. Kane, MD, FACS
Associate Professor of Urology
University of California School of Medicine
Chief
Department of Urology
Veterans Affairs Medical Center
San Francisco, California

Barry A. Kogan, MD
Professor, Surgery and Pediatrics
Falk Chair in Urology
Albany Medical College
Albany, Nueva York

Badrinath R. Konety, MD, MBA
Assistant Professor of Urology and Epidemiology
Department of Urology
University of Iowa
Iowa City, Iowa

John N. Krieger, MD
Professor of Urology
University of Washington
School of Medicine
Seattle, Washington

Brian K. Lee, MD
Assistant Clinical Professor
The Connie Frank Kidney Transplant Center
UCSF Medical Center
San Francisco, California

Tom F. Lue, MD, FACS, ScD (Hon)
Professor of Urology
Department of Urology
University of California School of Medicine
San Francisco, California

Jack W. McAninch, MD, FACS, FRCS(E)(Hon)
Professor of Urology
University of California School of Medicine
Chief
Department of Urology
San Francisco General Hospital
San Francisco, California

Maxwell V. Meng, MD, MPH
Associate Professor
Department of Urology
University of California School of Medicine
San Francisco, California

Hiep T. Nguyen, MD
Associate Professor
Surgery and Urology
Harvard Medical School and Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Sima P. Porten, MD, MPH
Urology Resident
Department of Urology
University of San Francisco
San Francisco, California

Joseph C. Presti, Jr., MD
Associate Professor of Urology
Director, Genitourinary Oncology Program
Department of Urology
Stanford University School of Medicine
Stanford, California

Mack Roach III, MD
Professor of Radiation Oncology and Urology
Department of Urology
University of California School of Medicine, San Francisco Comprehensive Cancer Center
San Francisco, California

Alan W. Shindel, MD
Assistant Professor
Department of Urology
University of California, Davis
Sacramento, California

Katsuto Shinohara, MD
Professor
Helen Diller Family Chair in Clinical Urology
Department of Urology
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Eric J. Small, MD
Professor of Medicine and Urology
Urologic Oncology Program
University of California School of Medicine
Program Member
UCSF Comprehensive Cancer Center
San Francisco, California

James F. Smith, MD, MS
Assistant Professor-in-Residence
Director, Male Reproductive Health
Departments of Urology, Obstetrics, Ginecology, and Reproductive Sciences
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Joycelyn L. Speight, MD, PhD
Clinical Instructor of Radiation Oncology
University of California School of Medicine
Member
UCSF Comprehensive Cancer Center
San Francisco, California

Marshall L. Stoller, MD
Professor of Urology
Department of Urology
University of California School of Medicine
San Francisco, California

Emil A. Tanagho, MD
Professor of Urology
Department of Urology
University of California School of Medicine
San Francisco, California

Joachim W. Thüroff, MD
Professor
Department of Urology
University Medical Center
Mainz, Alemania

Flavio G. Vincenti, MD
Clinical Professor
The Connie Frank Kidney Transplant Center
UCSF Medical Center
San Francisco, California

Daniel A. Vaena, MD
Associate Professor
Hematology, Oncology & BMT Service
Department of Internal Medicine and Urology
University of Iowa
Iowa City, Iowa

Thomas J. Walsh, MD, MS
Assistant Professor
Department of Urology
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Richard D. Williams, MD
Professor and Head
Rubin H. Flocks Chair
Department of Urology
University of Iowa
Iowa City, Iowa

J. Stuart Wolf, Jr., MD, FACS
The David A Bloom Professor of Urology
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Prólogo

Smith y Tanagho. Urología general, 18a. edición, proporciona, en un formato conciso y bien organizado, la información necesaria para la comprensión, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades que suelen atender los cirujanos urólogos, mediante un contenido actualizado, directo y legible, que lo convierte en un libro útil y fácil de seguir, mismo que proporciona una gran cantidad de datos sobre las enfermedades comunes en el campo de la urología. Los residentes, además de los médicos familiares, generales o practicantes en la especialidad, pueden considerarlo como una referencia eficiente y actualizada, principalmente debido a que hace énfasis especial en el diagnóstico y tratamiento.

Esta decimoctava edición se ha actualizado por completo en cuanto a información clínica y referencias bibliográficas. Así, el lector tiene en sus manos un texto fácilmente legible que proporciona información clínica relevante, además de guías para el diagnóstico y tratamiento de padecimientos urológicos. Los capítulos sobre quimioterapia de tumores urológicos, neoplasias prostáticas y radiología de intervención vascular fueron sujetos a una revisión exhaustiva. Además, para esta nueva edición se ha agregado un capítulo sobre un tema por demás oportuno: la cirugía robótica en urología.

Las ilustraciones y figuras se han modernizado y han mejorado con la aplicación a todo color. Así, los finos dibujos anatómicos muestran de manera más adecuada datos clínicos importantes.

Esta edición ha sido dedicada al profesor Emil A. Tanagho, quien fungió como editor principal del presente texto a partir de la decimoprimera edición. Sus incansables esfuerzos han hecho de esta obra una de las fuentes de información líderes para estudiantes, practicantes y urólogos de todo el mundo, pues además de la publicación en inglés y ésta, en español, se ha editado en chino, coreano, francés, griego, italiano, japonés, portugués, ruso y turco.

Por último, agradecemos en gran medida la paciencia y los esfuerzos del personal de McGraw-Hill, la experiencia aportada por los colaboradores, y el apoyo de los lectores.

Jack W. McAninch, MD, FACS, FRCS (E) (Hon)
Tom F. Lue, MD, FACS, ScD (Hon)
San Francisco, California

1

Anatomía del aparato genitourinario

Emil A. Tanagho, MD; Tom F. Lue, MD, FACS, ScD (Hon)

La urología se relaciona con enfermedades y trastornos de los aparatos genitourinarios masculino y femenino, y con las glándulas suprarrenales. Estos aparatos se ilustran en las figuras 1.1 y 1.2.

GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Aspecto macroscópico

A. Anatomía

Cada riñón cuenta en su parte superior con una glándula suprarrenal, y ambos órganos están encerrados dentro de la fascia de Gerota (perirrenal). Cada glándula suprarrenal pesa casi 5 g. La derecha es triangular; la izquierda es más redondeada y en forma de media luna. Cada glándula está integrada por una corteza (con influencia, sobre todo, de la hipófisis) y una médula derivada del tejido cromafín (Avisse, *et al.*, 2000; O'Donoghue, *et al.*, 2010).

B. Relaciones

En la figura 1.2 se muestra la relación entre las glándulas suprarrenales y los otros órganos. La glándula derecha se encuentra entre el hígado y la vena cava. La glándula izquierda se ubica cerca de la aorta y está cubierta en su superficie inferior por el páncreas. El bazo es superior y lateral a ella.

Histología

La corteza suprarrenal, que compone hasta 90% de la masa, está integrada por tres capas distintas: la zona glomerular externa, la zona fascicular media y la zona reticular interna. La médula se encuentra en posición central y está integrada por células poliédricas que contienen citoplasma granular eosinófilo. Estas células cromafines están acompañadas por ganglios nerviosos y pequeñas células redondas.

Irrigación sanguínea

A. Arterial

Cada glándula suprarrenal recibe tres arterias: una de la arteria frénica, una de la aorta y una de la arteria renal.

B. Venosa

La sangre de la glándula suprarrenal es drenada por una vena muy corta en la vena cava; la vena suprarrenal izquierda termina en la vena renal izquierda.

Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos acompañan a la vena suprarrenal y drenan en los ganglios linfáticos lumbares.

RIÑONES

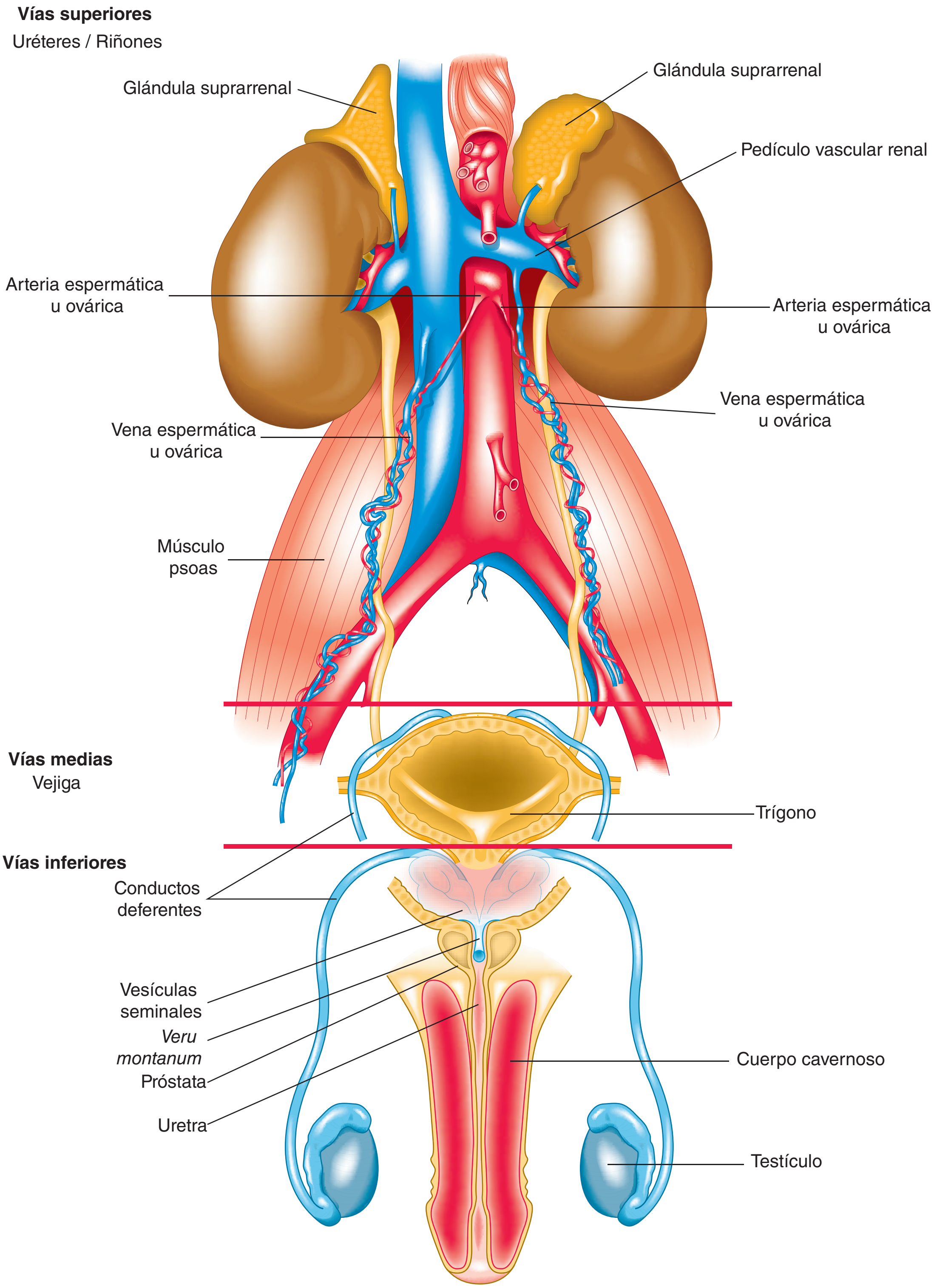
Aspecto macroscópico

A. Anatomía

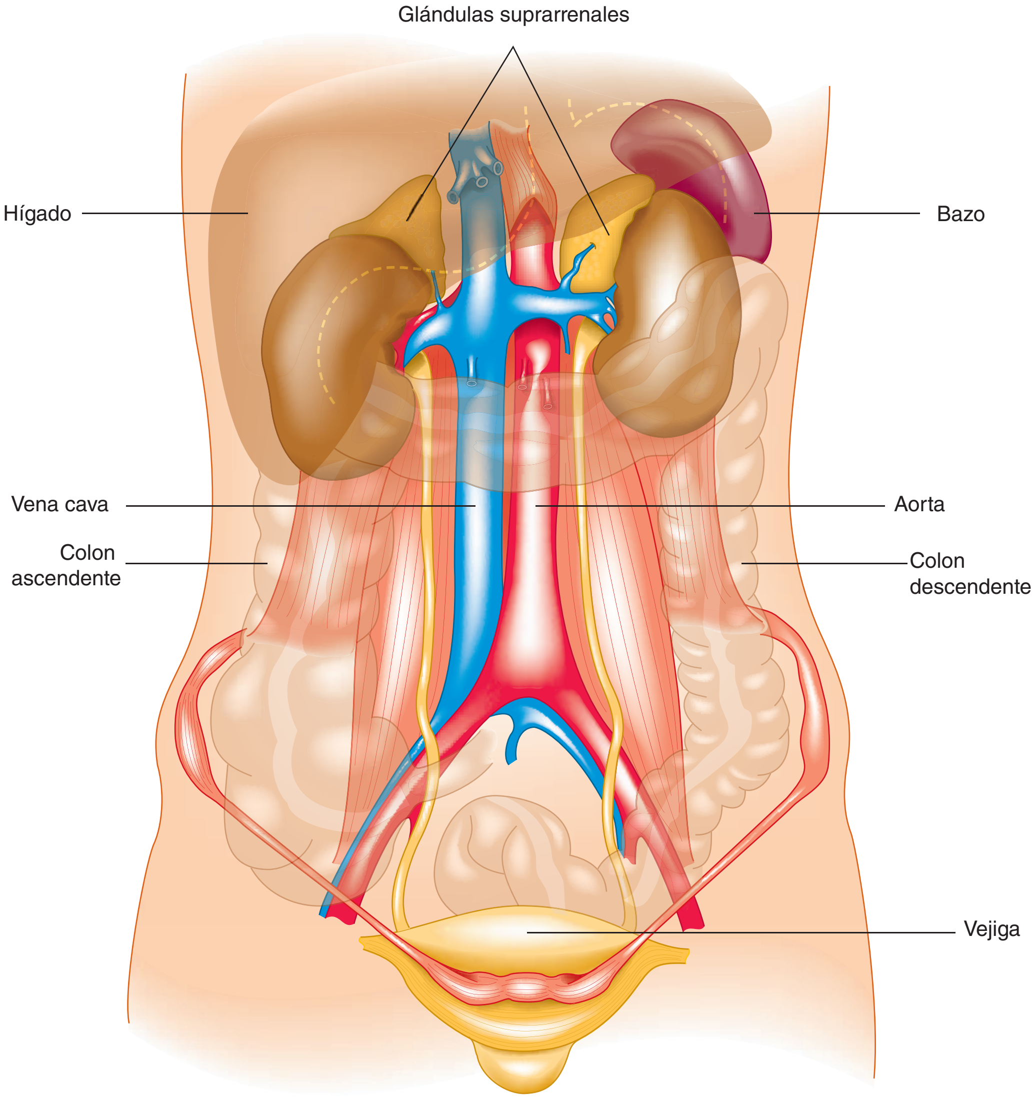
Los riñones caen a lo largo de los bordes del músculo psoas y están colocados, por tanto, en sentido oblicuo. La posición del hígado causa que el riñón derecho se encuentre más abajo que el izquierdo (figuras 1.2 y 1.3). Los riñones del adulto pesan casi 150 g cada uno.

Los riñones tienen soporte de la grasa perirrenal (que está encerrada en la fascia perirrenal), el pedículo vascular renal, el tono muscular abdominal y el conjunto general de las vísceras abdominales (Rusinek, *et al.*, 2004). Las variaciones de estos factores permiten variaciones en el grado de movilidad renal. El descenso promedio al inspirar o al asumir la posición erguida es de 4 a 5 cm. La falta de movilidad sugiere una fijación anormal (p. ej., perinefritis), pero la movilidad extrema no siempre resulta patológica.

En el corte longitudinal (figura 1.4), se ve que el riñón está conformado por una corteza externa, una médula central y los cálices internos y la pelvis. La corteza tiene un aspecto homogéneo. Partes de él se proyectan hacia la pelvis, entre las papilas y los fondos y reciben el nombre de columnas de Bertin. La médula consta de cuantiosas pirámides formadas por el conjunto convergente de túbulos renales, que drenan en los cálices menores en la punta de las papilas.


Vías superiores
Uréteres / Riñones
Glándula suprarrenal
Glándula suprarrenal
Pedículo vascular renal
Arteria espermática u ovárica
Arteria espermática u ovárica
Vena espermática u ovárica
Vena espermática u ovárica
Músculo psoas
Vías medias
Vejiga
Trígono
Vías inferiores
Conductos deferentes
Vesículas seminales
Veru montanum
Próstata
Uretra
Cuerpo cavernoso
Testículo

▲ **Figura 1.1.** Anatomía del aparato genitourinario. Las vías superiores y medias sólo tienen función urológica. Las vías inferiores tienen funciones genitales y urinarias.



▲ **Figura 1.2.** Relaciones entre riñones, uréteres y vejiga (aspecto anterior).

B. Relaciones

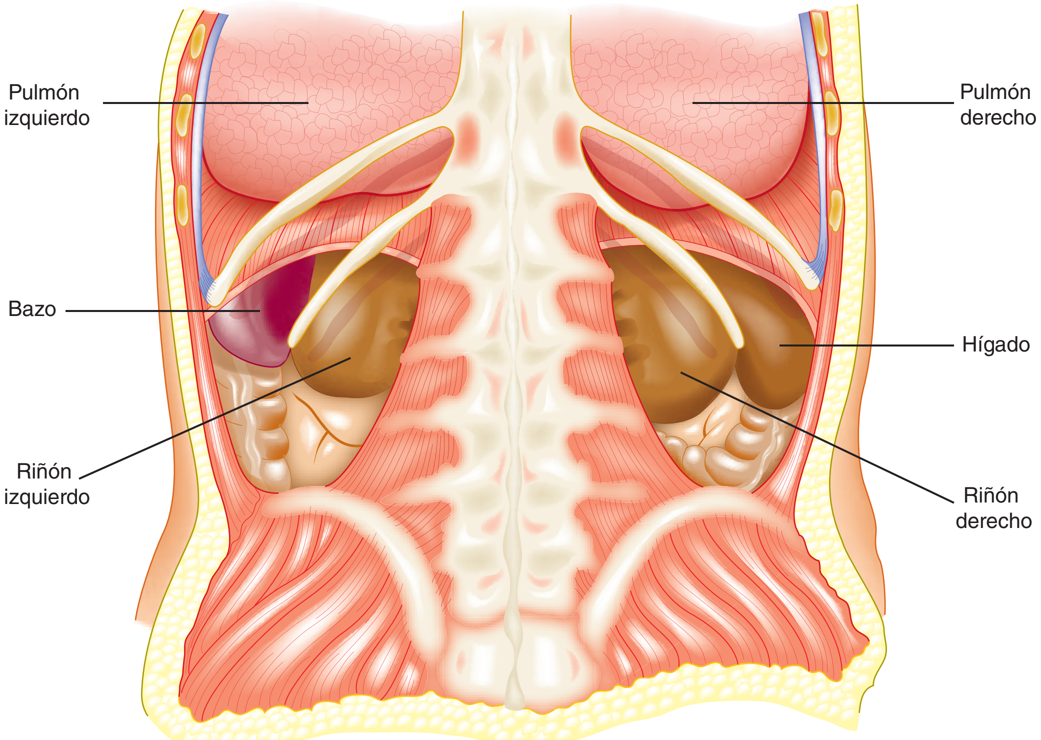
En las figuras 1.2 y 1.3 se muestran las relaciones entre los riñones y los órganos y las estructuras adyacentes. Su intimidad con los órganos intraperitoneales y la inervación autónoma que comparten con estos órganos explican, en parte, algunos de los síntomas gastrointestinales que acompañan a las enfermedades genitourinarias (Glassberg, 2002).

▶ Histología

A. Nefrona

La unidad funcional del riñón es la nefrona, que está compuesta por un túbulo que tiene funciones secretoras y excretoras (figura 1.4). Las partes secretoras están contenidas sobre todo dentro de la corteza y constan de un corpúsculo renal y la parte secretora del túbulo renal. La parte excretora de este conducto recae en la médula. El corpúsculo renal está compuesto por el glomérulo vascular, que se proyecta en la cápsula de Bowman, que, a su vez, es continuación del epitelio del túbulo contorneado proximal. La parte secretora del túbulo renal está integrada por el túbulo contorneado proximal, el asa de Henle y el túbulo contorneado distal.

La parte excretora de la nefrona es el túbulo colector, que es continuación del extremo distal del brazo ascendente del túbulo contorneado. Vacía su contenido a través de la punta (papila) de una pirámide en un cáliz menor.



▲ **Figura 1.3.** Relaciones entre los riñones (aspecto posterior). Las líneas de guiones representan el contorno de los riñones donde están cubiertos por las estructuras suprayacentes.

B. Tejido de sostén

El estroma renal está compuesto por tejido conjuntivo laxo y contiene vasos sanguíneos, capilares, nervios y vasos linfáticos.

▶ Irrigación sanguínea (figuras 1.2, 1.4 y 1.5)

A. Arterial

Por lo general, sólo hay una arteria renal, una rama de la aorta que entra en el hilio del riñón entre la pelvis, que suele encontrarse en sentido posterior, y la vena renal. Puede ramificarse antes de alcanzar el riñón, y pueden observarse dos o más arterias separadas (Budhiraja, *et al.*, 2010). En la duplicación de la pelvis y el uréter, es común que cada segmento renal tenga su propia irrigación arterial.

La arteria renal se divide en las ramas anterior y posterior. Esta última irriga el segmento medio de la superficie posterior. La rama anterior irriga los polos superior e inferior, además de toda la superficie anterior. Todas las arterias renales son terminales.

La arteria se divide aún más en arterias interlobulares, que viajan en las columnas de Bertin (entre las pirámides) y luego se arquean a lo largo de la base de las pirámides (arterias arqueadas). Estas arterias se dividen entonces en arterias interlobulillares. Desde estos vasos, las ramas más pequeñas (aferentes) pasan a los glomérulos. Del penacho glomerular, las arteriolas eferentes pasan a los túbulos en el estroma.

B. Venosa

Las venas renales tienen arterias homólogas, pero cualesquiera de ellas drena todo el riñón si las otras se bloquean.

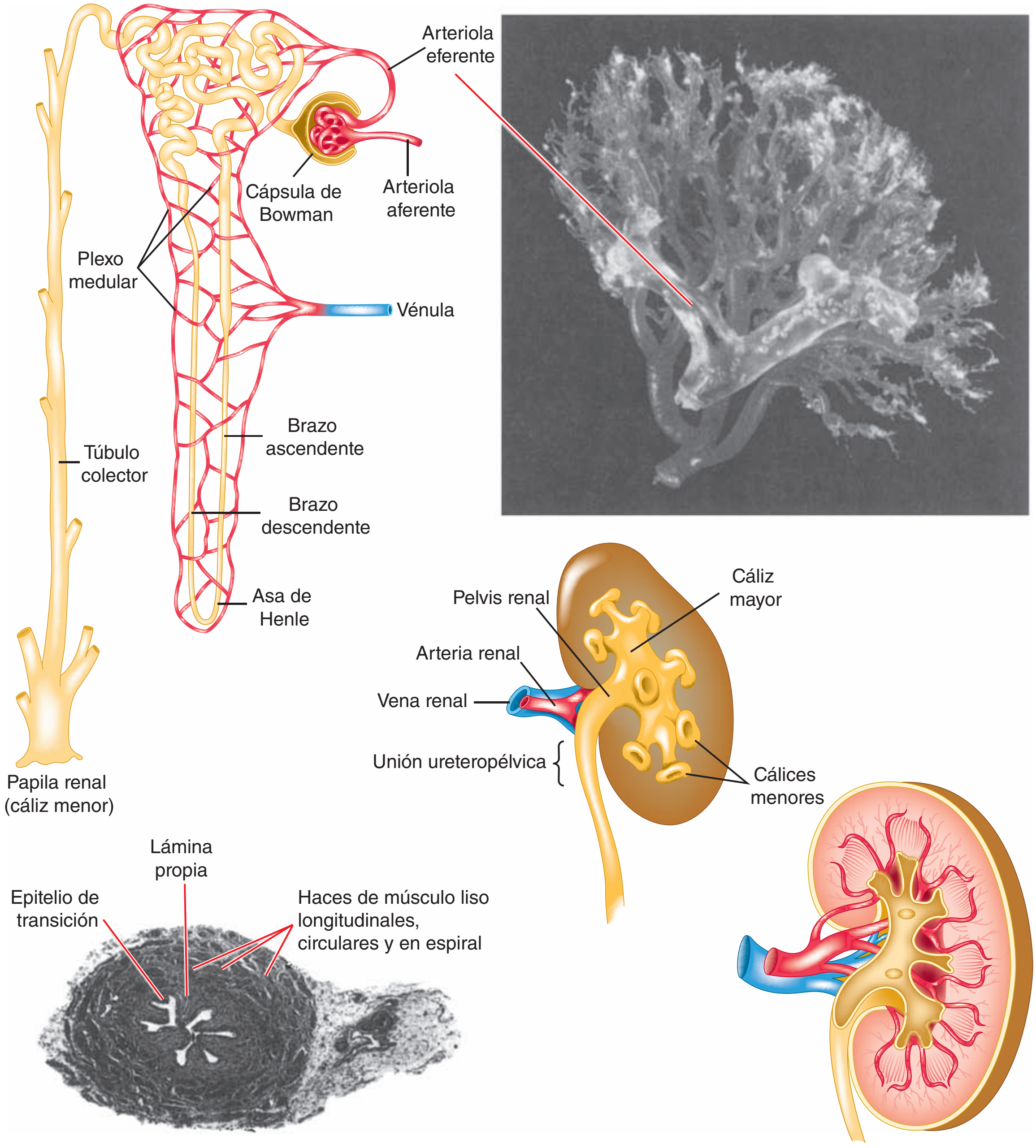
Aunque la arteria y la vena renales suelen ser los únicos vasos sanguíneos del riñón, los vasos renales secundarios son comunes y pueden tener importancia clínica si comprimen el uréter, en cuyo caso se produce hidronefrosis.

▶ Inervación

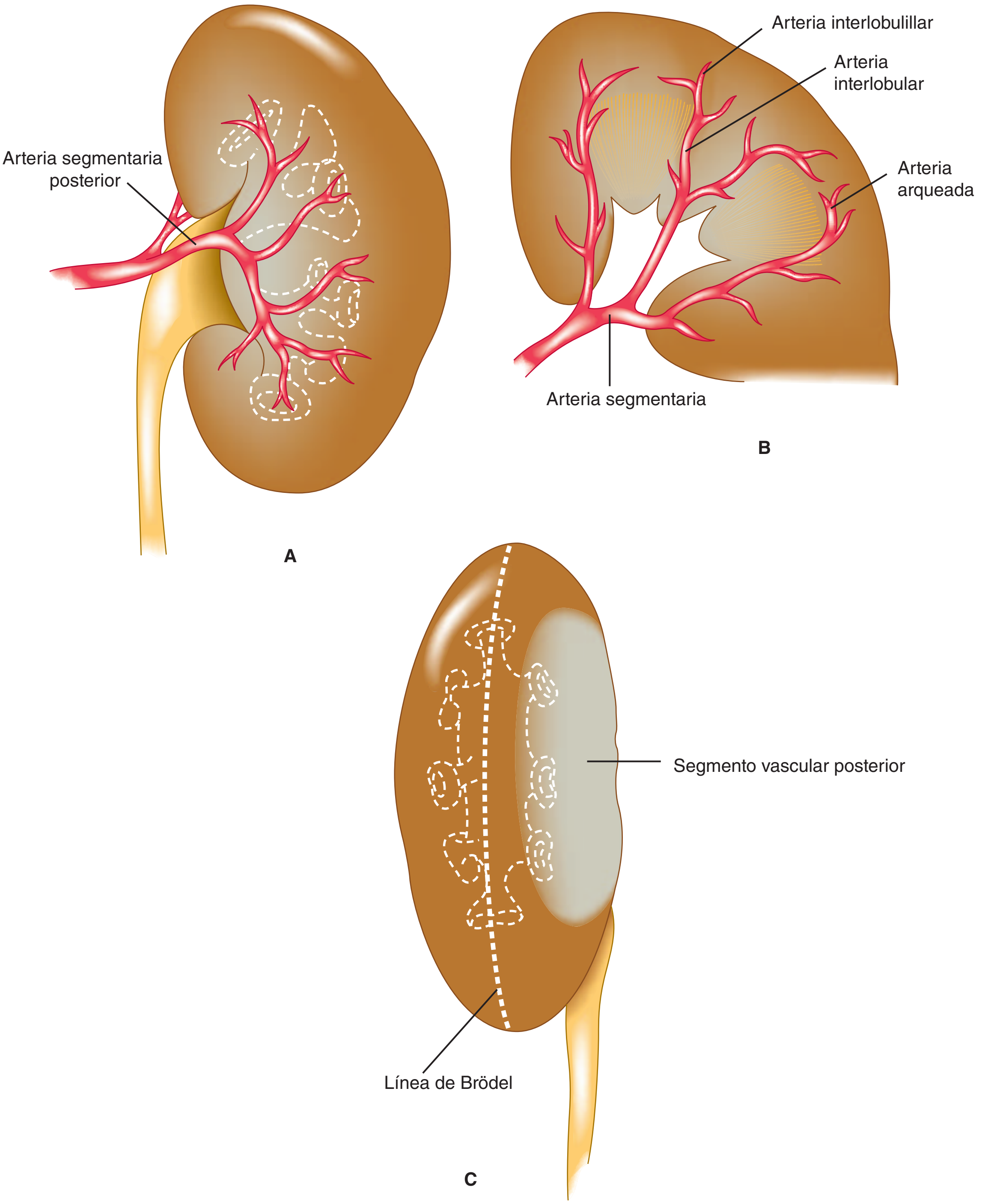
Los nervios renales derivados de los plexos renales acompañan a los vasos renales por todo el perénquima renal.

▶ Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos del riñón drenan en los ganglios linfáticos lumbares.


Arteriola eferente
Cápsula de Bowman
Arteriola aferente
Plexo medular
Vénula
Brazo ascendente
Túbulo colector
Brazo descendente
Asa de Henle
Papila renal (cáliz menor)
Pelvis renal
Cáliz mayor
Arteria renal
Vena renal
Unión ureteropélvica
Cálices menores
Lámina propia
Epitelio de transición
Haces de músculo liso longitudinales, circulares y en espiral

▲ **Figura 1.4.** Anatomía e histología del riñón y el uréter. ***Extremo superior izquierdo:*** diagrama de la nefrona y su irrigación sanguínea. (Cortesía de Merck, Sharp, Dohme: Seminar. 1947;9[3].) ***Extremo superior derecho:*** molde del sistema calicial pélvico y la irrigación arterial del riñón. ***Parte media:*** cálices renales, pelvis y uréter (aspecto posterior). ***Extremo inferior izquierdo:*** histología del uréter. Los haces de músculo liso están organizados en espiral y de manera longitudinal. ***Extremo inferior derecho:*** corte longitudinal del riñón mostrando cálices, pelvis, uréter e irrigación sanguínea renal (aspecto posterior).


Arteria segmentaria posterior
A
Arteria interlobulillar
Arteria interlobular
Arteria arqueada
Arteria segmentaria
B
Segmento vascular posterior
Línea de Brödel
C

▲ **Figura 1.5.** ***A:*** la rama posterior de la arteria renal y su distribución hacia el segmento central de la superficie posterior del riñón. ***B:*** ramas de la división anterior de la arteria renal que irrigan toda la superficie anterior del riñón, además de los polos superior e inferior en ambas superficies. Las ramas segmentarias a las arterias interlobular, arqueada e interlobulillar. ***C:*** el margen convexo lateral del riñón. La línea de Brödel, que está a 1 cm del margen convexo, es el plano sin sangre demarcado por la distribución de la rama posterior de la arteria renal.

CÁLICES, PELVIS RENAL Y URÉTER

Aspecto macroscópico

A. Anatomía

1. Cálices: las puntas de los cálices menores (de 8 a 12) tienen hendiduras debidas a las pirámides que se proyectan (figura 1.4). Estos cálices se unen para formar dos o tres cálices mayores que se juntan para formar la pelvis renal (Sozen, *et al.*, 2008).

2. Pelvis renal: la pelvis puede ser intrarrenal de manera completa o parcial, y extrarrenal en parte. En sentido inferior medial, se reduce para unirse al uréter.

3. Uréter: el uréter del adulto mide casi 30 cm de largo, pero esta longitud varía en relación directa con la altura del individuo. Sigue una curva suave en “S”. Las áreas en que suelen alojarse los cálculos renales son: 1) la unión ureteropélvica, 2) donde el uréter cruza sobre los vasos ilíacos, y 3) donde pasa por la pared vesical.

B. Relaciones

1. Cálices: los cálices son intrarrenales y tienen una relación íntima con el parénquima renal.

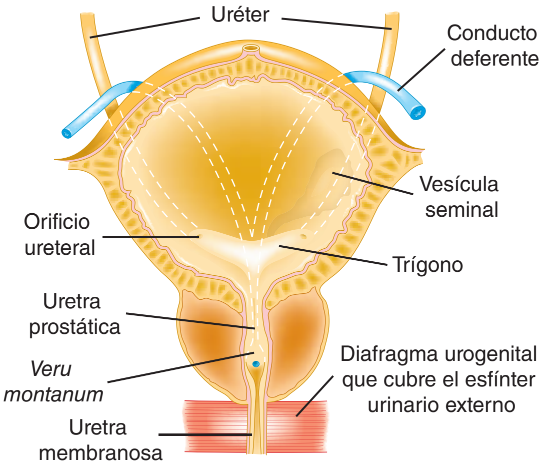
2. Pelvis renal: si la pelvis es en parte extrarrenal, se ubica a lo largo del borde lateral del músculo psoas y sobre el músculo cuadrado lumbar; el pedículo vascular renal es anterior a ella. La parte izquierda de la pelvis renal se encuentra en el nivel de la primera o segunda vértebra lumbar; la pelvis derecha es un poco inferior.

3. Uréter: en su recorrido hacia abajo, los uréteres se encuentran sobre los músculos psoas, pasan en sentido medial a las articulaciones sacroilíacas, y luego cambian en sentido lateral cerca de las espinas isquiáticas antes de pasar en sentido medial para penetrar la base de la vejiga (figura 1.2). En mujeres, las arterias uterinas tienen una relación cercana a la parte yuxtavesical de los uréteres. Los uréteres están cubiertos por el peritoneo posterior; sus partes más inferiores están muy unidas a ella, mientras que las partes yuxtavesicales están incrustadas en grasa retroperitoneal vascular (Koff, 2008).

Los conductos deferentes, cuando dejan los anillos inguinales internos, pasan sobre las paredes pélvicas laterales, anteriores a los uréteres (figura 1.6). Son mediales a estos últimos, antes de unirse a la vesícula seminal y penetrar por la base de la próstata para convertirse en los conductos eyaculatorios.

Histología (figura 1.4)

Las paredes de cálices, pelvis y uréteres están compuestas por epitelio celular de transición; debajo de éste se encuentra tejido conjuntivo laxo (lámina propia). En sentido externo, se encuentra una mezcla de fibras musculares lisas. No están organizadas en capas definidas. La capa adventicia más externa está compuesta por tejido conjuntivo fibroso.



▲ **Figura 1.6.** Anatomía y relaciones de los uréteres, vejiga, próstata, vesículas seminales y conductos deferentes (vista anterior).

Irrigación sanguínea

A. Arterial

Los cálices renales, la pelvis y los uréteres superiores derivan su irrigación sanguínea de las arterias renales; el uréter medio es alimentado por las arterias espermáticas internas (u ováricas). La parte más inferior del uréter es irrigado por las ramas de las arterias ilíaca primitiva, ilíaca interna (hipogástrica) y vesical.

B. Venosa

Las venas de los cálices renales, la pelvis y los uréteres tienen arterias correlacionadas.

Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos de las partes superiores de los uréteres, al igual que los de la pelvis y los cálices, entran en los ganglios linfáticos lumbares. Los vasos linfáticos del uréter medio pasan a los ganglios linfáticos ilíaco interno (hipogástrico) e ilíaco primitivo; los vasos linfáticos ureterales se vacían en los ganglios linfáticos vesical e hipogástrico.

VEJIGA

Aspecto macroscópico

La vejiga es un órgano muscular hueco que sirve como depósito de orina. En mujeres, su pared posterior y su domo están invaginados por el útero. La vejiga del adulto suele tener una capacidad de 400 a 500 ml.

A. Anatomía

Cuando está vacía, la vejiga del adulto se encuentra debajo de la sínfisis del pubis y es, en esencia, un órgano pélvico. En lactantes y niños, está ubicada más arriba (Berrocal, *et al.*, 2002). Cuando se encuentra llena, se eleva muy arriba de la sínfisis y puede palparse o percutirse con facilidad. Cuando se distiende en exceso, como en la retención urinaria aguda o crónica, puede causar que la parte inferior del abdomen se abulte de manera visible.

Extendido del domo de la vejiga a la cicatriz umbilical se encuentra un cordón fibroso, el ligamento umbilical medio, que representa el uraco obliterado. Los uréteres entran en la vejiga en sentido posteroinferior de manera oblicua y en estos puntos tienen una separación de casi 5 cm (figura 1.6). Los orificios, situados en las extremidades del borde intraurético con apariencia de media luna que forma el borde proximal del trígono, tienen una separación de casi 2.5 cm. El trígono ocupa el área entre el borde y el cuello de la vejiga.

El esfínter interno, o cuello de la vejiga, no es un verdadero esfínter circular sino un engrosamiento formado por fibras musculares entrelazadas y convergentes del detrusor, a medida que pasan en sentido distal para volverse la musculatura lisa de la uretra.

B. Relaciones

En hombres, la vejiga está relacionada en sentido posterior con las vesículas seminales, los conductos deferentes, los uréteres y el recto (figuras 1.7 y 1.8). En mujeres, el útero y la vagina están interpuestos entre la vejiga y el recto (figura 1.9). El domo y las superficies posteriores están cubiertos por el peritoneo; por tanto, en esta área, la vejiga está relacionada de cerca con el intestino delgado y el colon sigmoide. En hombres y mujeres, la vejiga se encuentra relacionada con la superficie posterior de la sínfisis púbica y, cuando se distiende, entra en contacto con la pared abdominal inferior.

▶ Histología (figura 1.10)

La mucosa de la vejiga está compuesta por epitelio de transición. Debajo se encuentra una capa submucosa bien desarrollada formada sobre todo por tejidos conjuntivo y elástico. En sentido externo a la submucosa se encuentra el músculo detrusor que está integrado por una mezcla de fibras de músculo liso organizadas al azar de manera longitudinal, circular y en espiral, sin que formen una capa ni muestren una orientación específica, con excepción de la parte cercana al meato interno, donde el músculo detrusor asume tres capas definidas: longitudinal interna, circular media y longitudinal externa (John, *et al.*, 2001).

▶ Irrigación sanguínea

A. Arterial

La vejiga está irrigada por las arterias superior, media e inferior, que surgen del tronco anterior de la arteria ilíaca interna (hipogástrica), y por ramas más pequeñas de las arterias obturadora y glútea inferior. En mujeres, las arterias uterina y vaginal también envían ramas a la vejiga.

B. Venosa

Alrededor de la vejiga se encuentra un plexo con venas abundantes y que al final se vacían en las venas ilíacas internas (hipogástricas).

▶ Inervación

La vejiga recibe inervación de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. La sensitividad aferente de la vejiga se origina en las terminaciones nerviosas subepiteliales y las fibras nerviosas entre los haces musculares del detrusor (Andersson, 2010; Birder, *et al.*, 2010; McCloskey, 2010).

▶ Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos de la vejiga drenan en los ganglios vesicales, ilíaco externo, ilíaco interno (hipogástrico) e ilíaco primitivo.

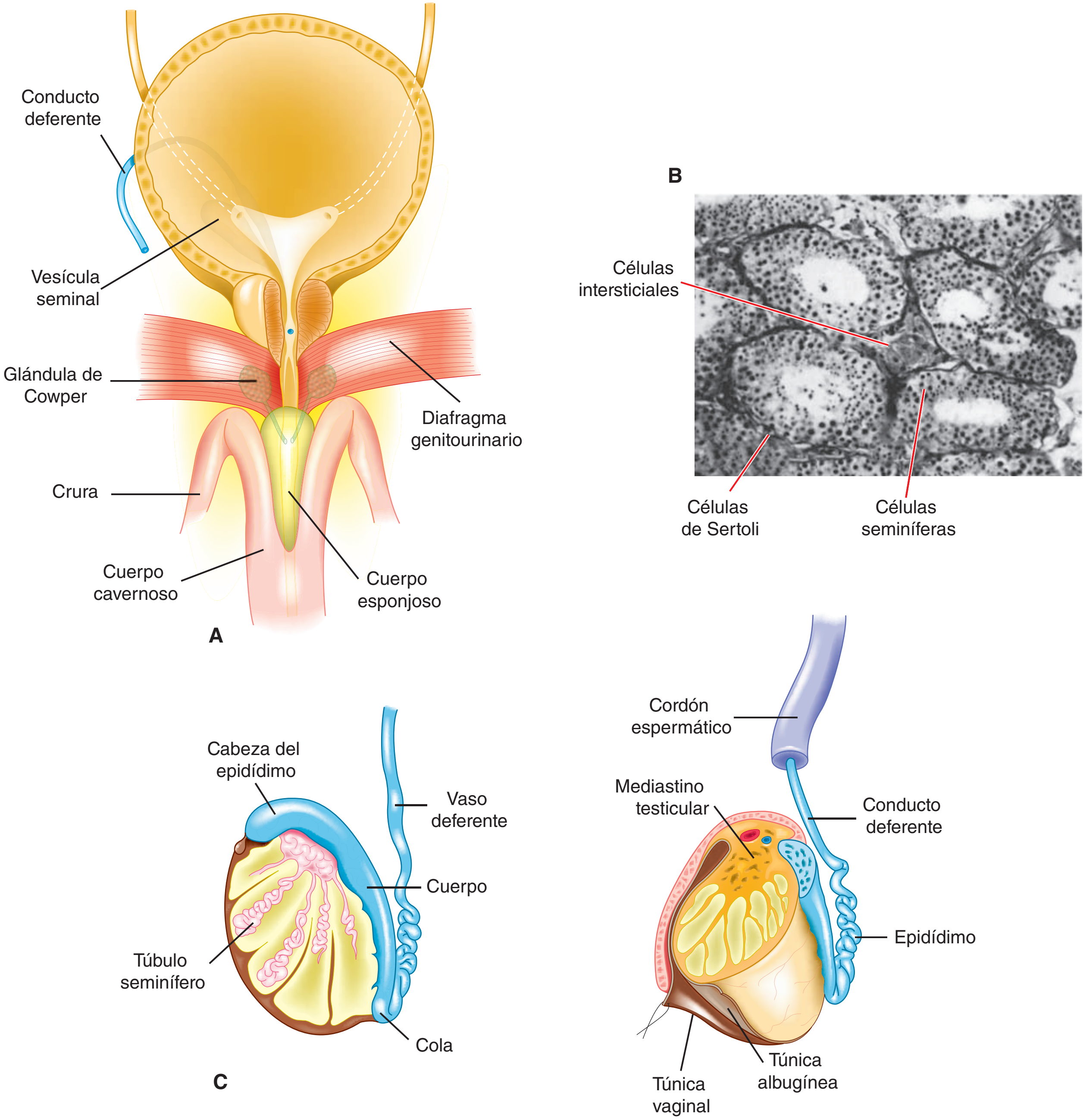
PRÓSTATA

▶ Aspecto macroscópico

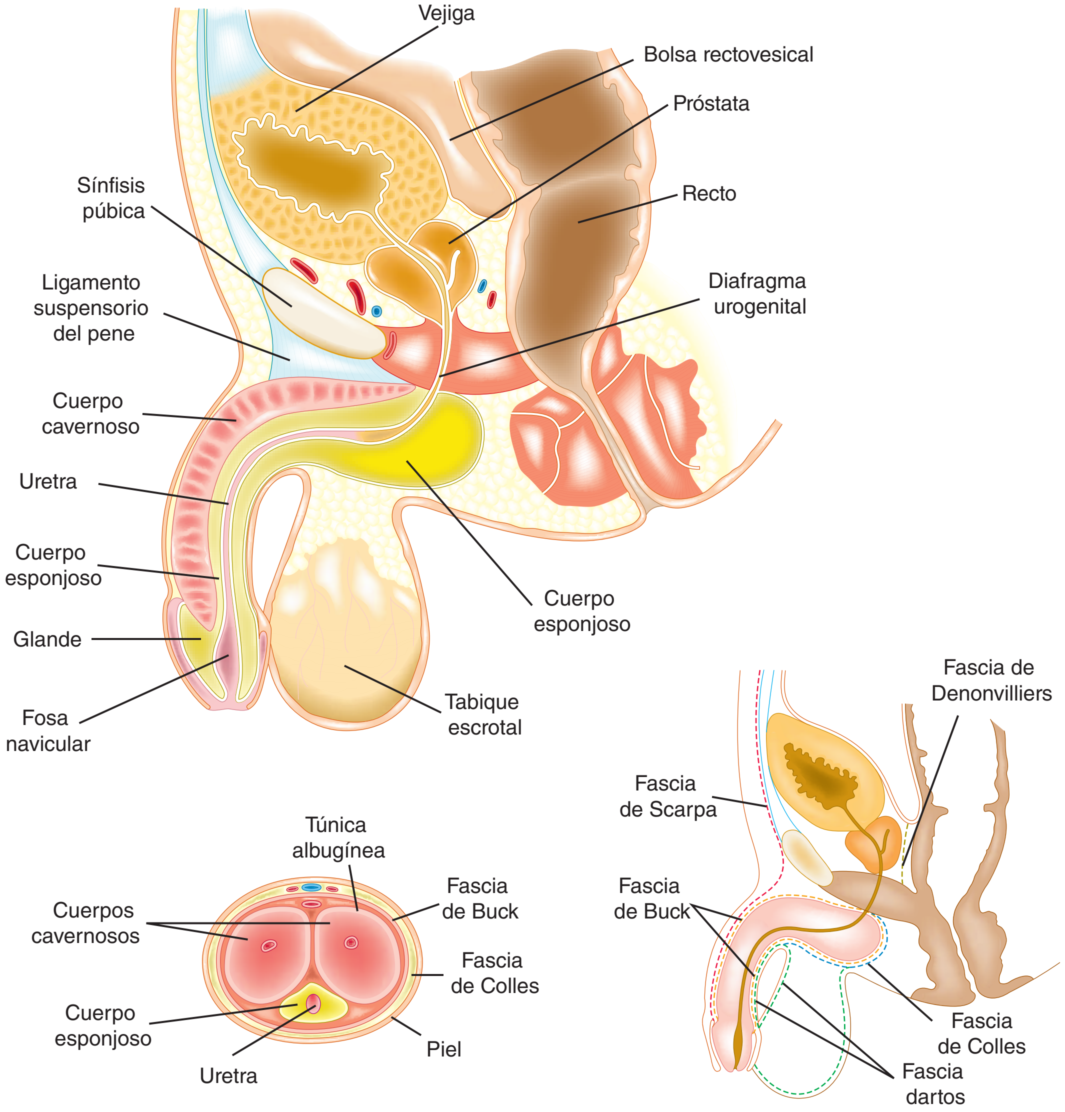
A. Anatomía

La próstata es un órgano fibromuscular y glandular que se encuentra apenas debajo de la vejiga (figuras 1.6 y 1.7). La próstata normal pesa casi 20 g y contiene la uretra posterior, que mide casi 2.5 cm de largo. En la parte anterior tiene soporte de los ligamentos puboprostáticos y en sentido inferior del diafragma urogenital (figura 1.6). La próstata está perforada en sentido posterior por los conductos eyaculadores, que pasan en sentido oblicuo para vaciarse a través del *veru montanum* en el piso de la uretra prostática, apenas proximal al esfínter urinario externo estriado (figura 1.11).

De acuerdo con la clasificación de Lowsley, la próstata consta de cinco lóbulos: anterior, posterior, medio, lateral derecho y lateral izquierdo. Esta clasificación suele usarse en exploraciones cistouretroscópicas. Después de un análisis muy completo de 500 próstatas, McNeal (1981) dividió la próstata en cuatro zonas: periférica, central (rodea a los conductos eyaculadores), transicional (rodea a la uretra) y fibromuscular anterior (Myers, *et al.*, 2010) (figura 1.12). El segmento de la uretra que atraviesa la próstata es la uretra prostática. Está recubierta por una capa longitudinal interna de músculo (continuación de una capa similar de la pared vesical). Dentro de la próstata, se encuentra incorporada una cantidad abundante de musculatura lisa derivada sobre todo de musculatura vesical externa. Esta musculatura representa el verdadero esfínter involuntario liso de la uretra posterior en hombres.


Conducto deferente
Vesícula seminal
Glándula de Cowper
Crura
Cuerpo cavernoso
Diafragma genitourinario
Cuerpo esponjoso
A
B
Células intersticiales
Células de Sertoli
Células seminíferas
Cabeza del epidídimo
Vaso deferente
Cuerpo
Túbulo seminífero
Cola
C
Cordón espermático
Mediastino testicular
Conducto deferente
Epidídimo
Túnica vaginal
Túnica albugínea

▲ **Figura 1.7.** ***A:*** relación anatómica de la vejiga, la próstata, la uretra prostatomembranosa y la raíz del pene. ***B:*** histología de los testículos. Túbulos seminíferos alineados mediante la membrana basal de soporte para las células de Sertoli y espermatogénicas. Éstas se encuentran en varias etapas de desarrollo. ***C:*** cortes transversales de testículos y epidídimos.
(A y C se reproducen, con permiso, de Tanagho EA: Anatomy of the lower urinary tract. En: Walsh P. C., *et al.* [eds]. *Campbell's Urology*, 6a. ed, Vol. 1. Saunders, Filadelfia, PA, 1992.)


Vejiga
Bolsa rectovesical
Próstata
Sínfisis púbica
Recto
Ligamento suspensorio del pene
Diafragma urogenital
Cuerpo cavernoso
Uretra
Cuerpo esponjoso
Glande
Cuerpo esponjoso
Fosa navicular
Tabique escrotal
Fascia de Denonvilliers
Fascia de Scarpa
Túnica albugínea
Cuerpos cavernosos
Fascia de Buck
Fascia de Colles
Cuerpo esponjoso
Piel
Uretra
Fascia de Buck
Fascia de Colles
Fascia dartos

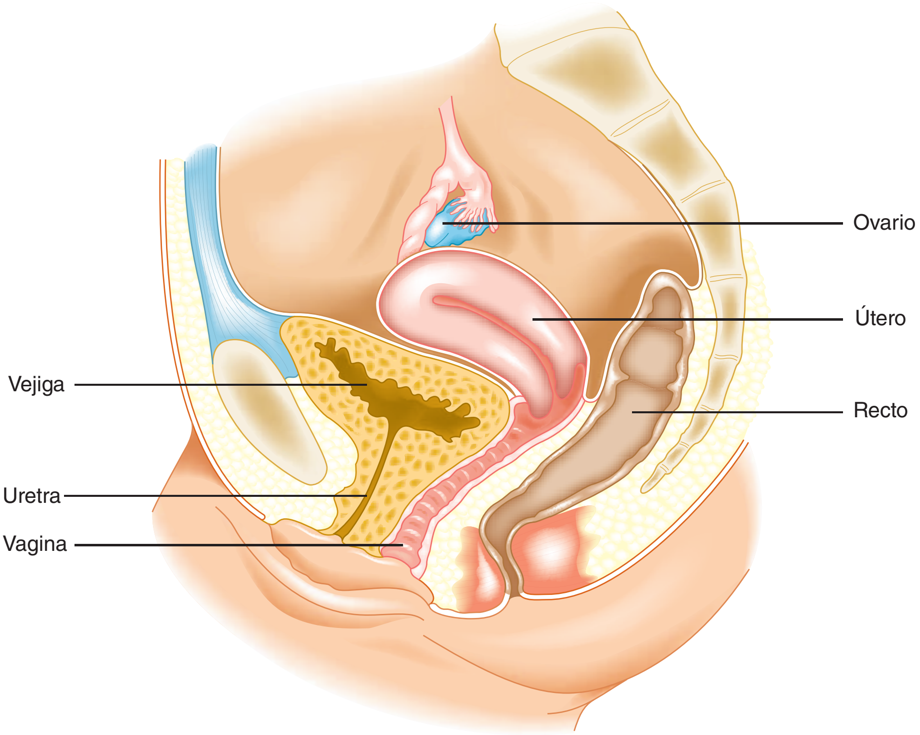
▲ **Figura 1.8.** ***Arriba:*** relaciones entre la vejiga, la próstata, las vesículas seminales, el pene, la uretra y el contenido del escroto. ***Extremo inferior izquierdo:*** corte transversal del pene. Las estructuras pares de la parte superior son los cuerpos cavernosos. El cuerpo inferior único que rodea a la uretra es el cuerpo esponjoso. ***Extremo inferior derecho:*** planos fasciales del aparato genitourinario. (Según Wesson.) (Tanagho EA: Anatomy of the lower urinary tract. En: Walch P. C., *et al*. [eds]. *Campbell's Urology*, 6a. ed, Vol. 1. Saunders, Filadelfia, PA, 1992.)

B. Relaciones

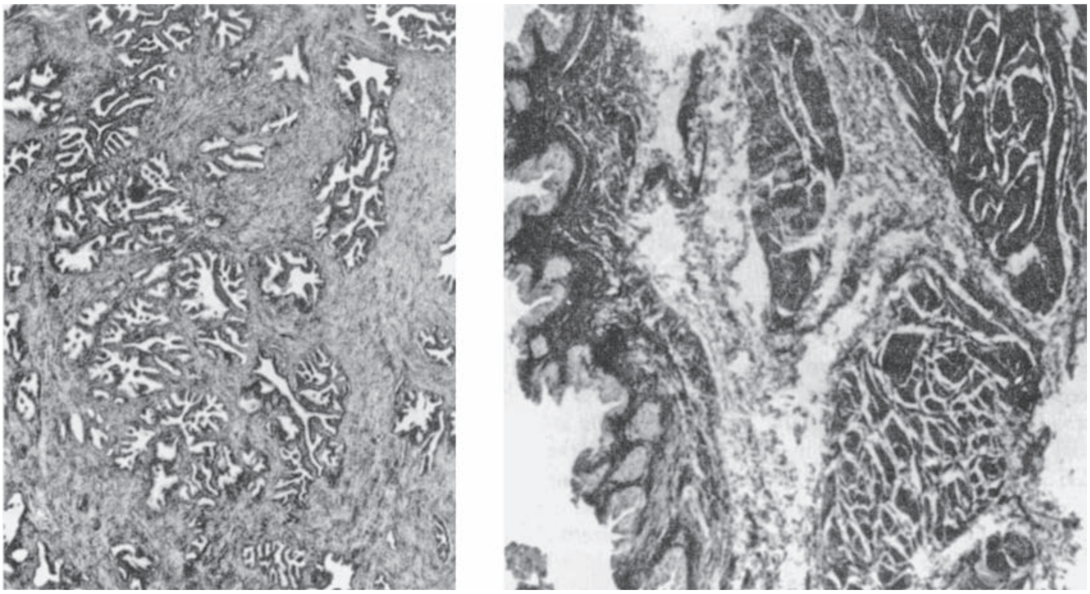
La próstata se ubica debajo de la sínfisis púbica. Localizada cerca de la superficie posterosuperior se encuentran los conductos deferentes y las vesículas seminales (figura 1.7). En sentido posterior, la próstata está separada del recto por las dos capas de la fascia de Denonvilliers, los rudimentos serosos del saco de Douglas, que se extienden una vez al diafragma urogenital (Raychaudhuri y Cahill, 2008) (figura 1.8).

▶ Histología (figura 1.10)

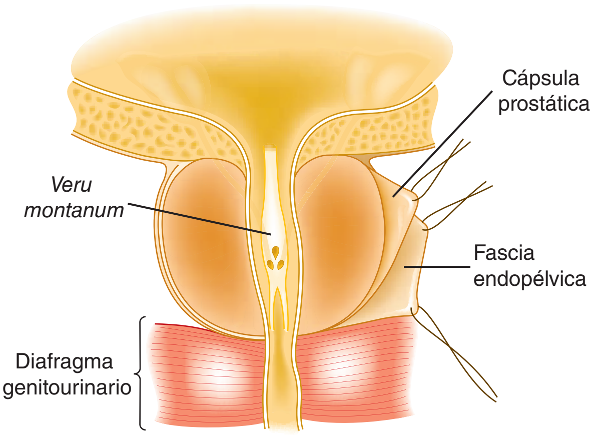
La próstata consta de una cápsula fibrosa delgada (debajo de ella, hay fibras musculares orientadas en sentido circular) y de tejido colagenoso que rodea la uretra (esfínter involuntario). Debajo de esta capa se encuentra el estroma prostático, conformado por tejido conjuntivo y fibras musculares lisas en las que se encuentran incrustadas las glándulas epiteliales. Estas glándulas drenan en los conductos excretores mayores (hay casi 25 de ellos), que se abren sobre todo en el piso de



▲ **Figura 1.9.** Anatomía y relaciones entre la vejiga, la uretra, el útero y los ovarios, la vagina y el recto.



▲ **Figura 1.10.** ***Izquierda:*** histología de la próstata. Glándulas epiteliales incrustadas en una mezcla de tejido conjuntivo y músculo liso. ***Derecha:*** histología de la vejiga. La mucosa tiene células de transición y recae sobre una capa submucosa bien desarrollada de tejido conjuntivo. El músculo detrusor está compuesto por haces de músculo liso longitudinales entrelazados, circulares y en espiral.



▲ **Figura 1.11.** Corte de la próstata que muestra la uretra prostática, el *veru montanum* y la cresta uretral, además de la apertura de la utrícula prostática y los dos conductos eyaculadores en la línea media. Obsérvese que la próstata está rodeada por la cápsula prostática, que está cubierta por otra vaina prostática derivada de la fascia endopélvica. La próstata descansa sobre el diafragma genitourinario. (Reproducida, con permiso, de Tanagho EA: Anatomy of the lower urinary tract. En: Walsh P. C., *et al*. [eds]. *Campbell's Urology*, 6a. ed, Vol. 1. Saunders, Filadelfia, PA, 1992.)

la uretra, entre el *veru montanum* y el cuello vesical. Debajo del epitelio de transición de la uretra prostática se encuentran las glándulas periuretrales.

Irrigación sanguínea

A. Arterial

La irrigación arterial de la próstata se deriva de las arterias vesical inferior, pudenda interna y rectal media (hemorroidal).

B. Venosa

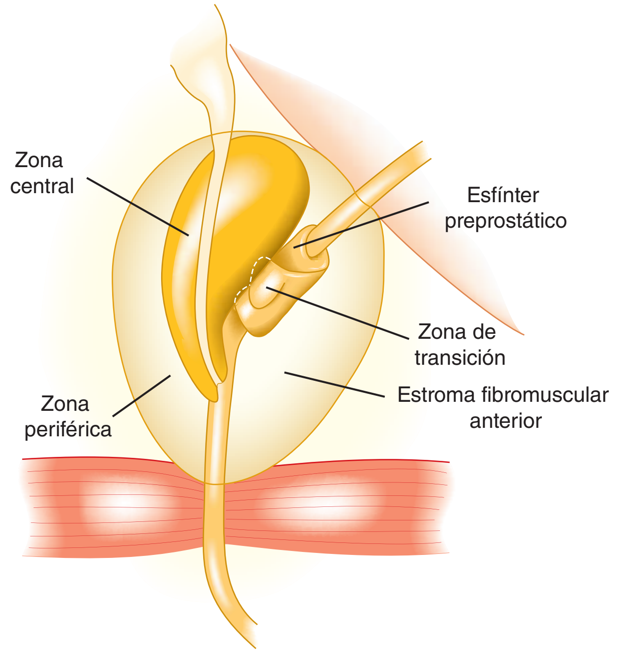
Las venas de la próstata drenan en el plexo periprostático, que tiene conexiones con la vena dorsal profunda del pene y las venas ilíacas internas (hipogástricas).

Inervación

La próstata recibe una abundante inervación de los nervios simpáticos y parasimpáticos del plexo hipogástrico.

Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos de la próstata drenan en los ganglios ilíaco interno (hipogástrico), sacro, vesical e ilíaco externo (Saokar, *et al*., 2010).



▲ **Figura 1.12.** Anatomía de la próstata (adaptado de McNeal JE: The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981;2:35–49). (Reproducida, con permiso, de Tanagho EA: Anatomy of the lower urinary tract. En: Walsh P. C., *et al*. [eds]. *Campbell's Urology*, 6a. ed, Vol. 1. Saunders, Filadelfia, PA, 1992.) El adenoma prostático se desarrolla de las glándulas periuretrales en el sitio de los lóbulos medio o lateral. Sin embargo, el lóbulo posterior es propenso a degeneración cancerosa.

VESÍCULAS SEMINALES

Aspecto macroscópico

Las vesículas seminales se encuentran en sentido cefálico a la próstata, debajo de la base de la vejiga (figuras 1.6 y 1.7). Miden casi 6 cm de largo y son muy suaves. Cada vesícula se une a sus conductos deferentes correspondientes para formar el conducto eyaculador (Kim, *et al*., 2009). Los uréteres descienden en sentido medial a cada una, y el recto es contiguo a sus superficies posteriores.

Histología

La membrana mucosa es seudoestratificada. La submucosa consta de tejido conjuntivo denso cubierto por una capa delgada de músculos que, a su vez, está encapsulado por tejido conjuntivo.

Irrigación sanguínea

La irrigación sanguínea es similar a la de la próstata.

Inervación

La inervación proviene sobre todo del plexo nervioso simpático.

Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos de las vesículas seminales son los que irrigan a la próstata.

CORDÓN ESPERMÁTICO

Aspecto macroscópico

Los dos cordones espermáticos se extienden de los anillos inguinales internos, a través de los conductos inguinales, a los testículos (figura 1.7). Cada cordón contiene un conducto deferente, las arterias espermáticas interna y externa, la arteria del conducto deferente, el plexo venoso pampiniforme (que forma la vena espermática en sentido superior), vasos linfáticos y nervios (Jen, *et al.*, 1999). Todo lo anterior está encerrado en capas de fascia delgada. Unas cuantas fibras del cremáster se insertan en los cordones del conducto inguinal (Bhosale, *et al.*, 2008; Kim, *et al.*, 2009).

Histología

La fascia que cubre el cordón está formada por tejido conjuntivo laxo que da soporte a arterias, venas, nervios y vasos linfáticos. El conducto deferente es un tubo pequeño, de pared gruesa, que consta de una mucosa interna y una submucosa rodeadas por tres capas bien definidas de músculo liso cubiertas por tejido fibroso. Arriba de los testículos, este tubo es recto. Sus 4 cm proximales tienden a ser contorneados.

Irrigación sanguínea

A. Arterial

La arteria espermática externa, una rama de la epigástrica inferior, irriga las cubiertas fasciales del cordón. La arteria espermática interna atraviesa el cordón en su camino a los testículos. La arteria diferencial está cerca del conducto.

B. Venosa

Las venas de los testículos y las coberturas del cordón espermático forman el plexo pampiniforme, que se unen en el anillo inguinal interno para formar la vena espermática.

Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos del cordón espermático se vacían en los ganglios ilíacos externos.

EPIDÍDIMO

Aspecto macroscópico

A. Anatomía

La parte superior del epidídimo (cabeza) está conectada a los testículos mediante cuantiosos conductos eferentes de éstos (figura 1.7). El epidídimo consta de un conducto muy enrollado que, en su polo inferior (cola), es continuación de los conductos deferentes. Un apéndice del epidídimo suele verse en su polo superior; se trata de un cuerpo quístico que en algunos casos es pedunculado, pero en otros es sésil.

B. Relaciones

El epidídimo es posterolateral a los testículos y está más cercano a éstos en su polo superior. Su polo inferior está conectado a los testículos mediante tejido fibroso. El vaso es posteromedial al epidídimo.

Histología

El epidídimo está cubierto por serosa. El conducto del epidídimo está cubierto por epitelio cilíndrico seudoestratificado en toda su longitud.

Irrigación sanguínea

A. Arterial

La irrigación arterial al epidídimo proviene de la arteria espermática interna y la arteria del vaso (arteria diferencial).

B. Venosa

La sangre venosa drena en el plexo pampiniforme, que se vuelve la vena espermática.

Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos drenan en los ganglios linfáticos ilíacos externo e interno (hipogástrico).

TESTÍCULOS

Aspecto macroscópico

A. Anatomía

El testículo promedio mide casi 4 × 3 × 2.5 cm (figura 1.7). Tiene una cubierta de fascia densa a la que se le denomina túnica albugínea de los testículos, que, más adelante, se invagina un poco en el cuerpo de éstos para formar el mediastino de los testículos. Este mediastino fibroso envía tabiques fibrosos a los testículos, con los que los separa en casi 250 lobulillos.

Los testículos están cubiertos en sentido anterior y lateral por la capa visceral de la túnica vaginal serosa, que es continuación de la capa parietal que separa a los testículos de la pared escrotal (Bidarkar y Hutson, 2005). Por lo general, existe una pequeña cantidad de líquido dentro del saco de la túnica vaginal. En el polo superior de los testículos está el apéndice de los testículos, un pequeño cuerpo pedunculado o sésil de aspecto similar al apéndice del epidídimo.

B. Relaciones

Los testículos están unidos de manera estrecha, en sentido posterolateral, al epidídimo, sobre todo en sus polos superior y posterior (Klonisch, *et al.*, 2004).

Histología (figura 1.7)

Cada lobulillo contiene de uno a cuatro túbulos seminíferos contorneados, cada uno de los cuales mide casi 60 cm de largo. Estos conductos convergen en el mediastino de los testículos, donde se conectan con los conductos eferentes que drenan en el epidídimo.

El túbulo seminífero tiene una membrana basal que contiene tejido conjuntivo y elástico. Esto da soporte a las células seminíferas que son de dos tipos: 1) células de Sertoli (sustentaculares), y 2) células espermatogénicas. El estroma entre los túbulos seminíferos contiene tejido conjuntivo en el que se encuentran las células intersticiales de Leydig.

Irrigación sanguínea

La irrigación sanguínea a los testículos está relacionada de cerca con la de los riñones, debido al origen embrionario común de los dos órganos.

A. Arterial

Las arterias a los testículos (espermáticas internas) surgen de la aorta, justo debajo de las arterias renales, y viajan por los cordones espermáticos a los testículos, donde hacen anastomosis con las arterias de los vasos deferentes que se ramifican a partir de la arteria ilíaca interna (hipogástrica).

B. Venosa

La sangre de los testículos regresa en el plexo pampiniforme del cordón espermático. En el anillo inguinal interno, el plexo pampiniforme da forma a la vena espermática.

La vena espermática derecha entra en la vena cava justo debajo de la vena renal derecha; la vena espermática izquierda se vacía en la vena renal izquierda.

Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos de los testículos pasan a los ganglios linfáticos lumbares, que a su vez están conectados con los ganglios mediastinales.

ESCROTO

Aspecto macroscópico

Debajo de la piel corrugada del escroto se encuentra el músculo dartos. En sentido profundo a éste se encuentran tres capas de fascia que derivan de la pared abdominal en el momento del descenso de los testículos. Debajo de éstas se encuentra la capa parietal de la túnica vaginal (Kim, *et al.*, 2007).

El escroto está dividido en dos sacos por un tabique de tejido conjuntivo. El escroto no sólo da soporte al testículo, sino que también ayuda, por relajación o contracción de su capa muscular, a regular su temperatura.

Histología

El músculo dartos, bajo la piel del escroto, no es estriado. La capa profunda está formada por tejido conjuntivo.

Irrigación sanguínea

A. Arterial

Las arterias que inervan el escroto surgen de las arterias femoral, pudenda interna y epigástrica inferior.

B. Venosa

Las venas tienen arterias colaterales.

Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos drenan en los ganglios inguinal y subinguinal superficiales.

PENE Y URETRA MASCULINA

Aspecto macroscópico

El pene está compuesto por dos cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso, que contiene la uretra. El cuerpo esponjoso se agranda en sentido distal y cubre el glande. Cada cuerpo está dentro de una fascia (túnica albugínea) y está rodeado por completo por una envoltura fibrosa gruesa conocida como fascia de Buck. Una cubierta de piel, carente de grasa, se aplica de manera laxa a estos cuerpos. El prepucio forma un capuchón sobre el glande.

Debajo de la piel del pene (y el escroto), y extendida desde la base del glande al diafragma urogenital, se encuentra la fascia de Colles, que continúa desde la fascia de Scarpa de la pared abdominal inferior (figura 1.8).

Los extremos proximales del cuerpo cavernoso están unidos a los huesos pélvicos, en sentido anterior a las tuberosidades isquiáticas. Los músculos isquiocavernosos se insertan en la superficie lateral de la túnica albugínea en el cuerpo cavernoso proximal. El cuerpo esponjoso ocupa una depresión de su superficie ventral, en la línea media; está conectado en sentido proximal a la superficie inferior del diafragma urogenital, de la que surge la uretra membranosa. Esta parte del cuerpo esponjoso está rodeada por el músculo bulboespongoso.

El ligamento suspensorio del pene surge de la línea alba y la sínfisis del pubis y se inserta en la cubierta de la fascia que cubre los cuerpos cavernosos.

Histología

A. Cuerpos y glande

Los cuerpos cavernosos, el cuerpo esponjoso y el glande están compuestos por músculo liso, puntales intracavernosos (sólo el cuerpo cavernoso) y sinusoides recubiertos con endotelio. Las terminales nerviosas simpáticas y parasimpáticas (óxido nítrico sintasa neuronal continua) suelen verse alrededor de los vasos y cerca de los músculos lisos.

B. Uretra

La mucosa uretral que atraviesa el glande está formada por epitelio pavimentoso. Proximal a esto, la mucosa es de tipo transicional. Debajo de la mucosa se encuentra la submucosa, que contiene tejido conjuntivo y elástico y músculo liso. En la submucosa se encuentran cuantiosas glándulas de Littre, cuyos conductos se conectan con la luz uretral. La uretra está rodeada por el cuerpo esponjoso vascular y el glande.

▶ Irrigación sanguínea

A. Arterial

Las arterias pudendas internas irrigan el pene y la uretra. Cada arteria se divide en una arteria cavernosa del pene (que irriga los cuerpos cavernosos), una arteria dorsal del pene y la arteria bulbouretral. Estas ramas irrigan el cuerpo esponjoso, el glande y la uretra. Las arterias pudendas accesorias se originan en las arterias vesical inferior, obturadora y otras que también irrigan al pene.

B. Venosa

La vena dorsal superficial es externa a la fascia de Buck y drena en la vena safena. La vena dorsal profunda está colocada debajo de la fascia de Back y se encuentra entre las arterias dorsales. Las venas cavernosas drenan las crura del pene. Estas venas se conectan con el plexo pudendo que drena en la vena pudenda y el plexo periprostático.

▶ Vasos linfáticos

El drenado linfático de la piel del pene se da hacia los ganglios linfáticos inguinal y subinguinal superficiales. Los vasos linfáticos del glande pasan a los ganglios ilíacos subinguinal y externo. Los vasos linfáticos de la uretra proximal drenan en los ganglios linfáticos ilíacos interno (hipogástrico) y primitivo (Wood y Angermeier, 2010).

URETRA FEMENINA

▶ Aspecto macroscópico

La uretra femenina del adulto mide casi 4 cm de largo y 8 mm de diámetro. Está un poco curvada y se encuentra debajo de la sínfisis púbica, en sentido anterior a la vagina.

▶ Histología

El recubrimiento epitelial de la uretra femenina es pavimentoso en su parte distal y seudoestratificado o transicional en el resto. La submucosa está formada por tejidos conjuntivo y elástico y por espacios venosos esponjosos. Incrustado en él se encuentran muchas glándulas periuretrales, que son más cuantiosas en sentido distal; las más grandes son las glándulas de Skene periuretrales que se abren en el piso de la uretra, justo en el interior del meato.

Externa a la submucosa se encuentra una capa longitudinal de músculo liso, que es continuación de la capa longitudinal interna de la pared vesical. Alrededor de ésta se encuentra una capa pesada de fibras musculares lisas circulares que se extienden desde la capa muscular vesical externa. Esto constituye el esfínter uretral involuntario. Externo a éste se encuentra el esfínter estriado circular (voluntario) que rodea el tercio medial de la uretra. Los músculos liso y estriado dentro de la uretra media constituyen el esfínter uretral externo (Ashton-Miller y Delancey, 2009; Thor y De Groat, 2010).

▶ Irrigación sanguínea

La irrigación arterial a la uretra femenina se deriva de las arterias vesical inferior, vaginal y pudenda interna. La sangre de la uretra drena en las venas pudendas internas.

▶ Vasos linfáticos

El drenado linfático de la parte externa de la uretra va hacia los ganglios linfáticos inguinal y subinguinal. El drenado de la parte profunda de la uretra va hacia los ganglios linfáticos ilíacos internos (hipogástricos).

BIBLIOGRAFÍA

Glándulas suprarrenales

Avisse C *et al.*: Surgical anatomy and embryology of the adrenal glands. Surg Clin North Am 2000; 80:403-415.

O'Donoghue PM *et al.*: Genitourinary imaging: Current and emerging applications. J Postgrad Med 2010; 56:131-139.

Riñones

Budhiraja V *et al.*: Renal artery variations: Embryological basis and surgical correlation. Rom J Morphol Embryol 2010; 51:533-536.

Glassberg KI: Normal and abnormal development of the kidney: A clinician's interpretation of current knowledge. J Urol 2002; 167:2339.

Rusinek H *et al.*: Renal magnetic resonance imaging. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004; 13:667-673.

Cálices, pelvis renal y uréter

Koff SA: Requirements for accurately diagnosing chronic partial upper urinary tract obstruction in children with hydronephrosis. Pediatr Radiol 2008; 38(Suppl 1):S41-S48.

Sozen S: *et al.*: Significance of lower-pole pelvicaliceal anatomy on stone clearance after shockwave lithotripsy in nonobstructive isolated renal pelvic stones. J Endourol 2008; 22(5):877-881.

Vejiga

Andersson KE: Detrusor myocyte activity and afferent signaling. Neurourol Urodyn 2010; 29(1):97-106.

Berrocal T *et al.*: Anomalies of the distal ureter, bladder, and urethra in children: Embryologic, radiologic, and pathologic features. Radiographics 2002; 22:1139.

Birder L *et al.*: Neural control of the lower urinary tract: Peripheral and spinal mechanisms. Neurourol Urodyn 2010; 29(1):128-139.

John H *et al.*: Ultrastructure of the trigone and its functional implications. Urol Int 2001; 67(4):264-271.

McCloskey KD: Interstitial cells in the urinary bladder—localization and function. Neurourol Urodyn 2010; 29(1):82-87.

Próstata

McNeal JE: The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981; 2:35-49.

Myers RP *et al.*: Making anatomic terminology of the prostate and contiguous structures clinically useful: Historical review and suggestions for revision in the 21st century. Clin Anat 2010; 23:18-29.

Raychaudhuri B, Cahill D: Pelvic fasciae in urology. Ann R Coll Surg Engl 2008; 90:633-637.

Saokar A *et al.*: Detection of lymph nodes in pelvic malignancies with computed tomography and magnetic resonance imaging. Clin Imaging 2010; 34:361-366.

Cordón espermático y vesículas seminales

Bhosale PR *et al.*: The inguinal canal: Anatomy and imaging features of common and uncommon masses. Radiographics 2008; 28(3):819-835.

Jen PY *et al.*: Colocalisation of neuropeptides, nitric oxide synthase and immunomarkers for catecholamines in nerve fibres of the adult human vas deferens. J Anat 1999; 195(Pt 4):481-489.

Kim B *et al.*: Imaging of the seminal vesicle and vas deferens. Radiographics 2009; 29(4):1105-1121.

Testículos, escroto y pene

Bidarkar SS, Hutson JM: Evaluation and management of the abnormal gonad. Semin Pediatr Surg 2005; 14:118.

Kim W *et al.*: US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. Radiographics 2007; 27(5):1239-1253.

Klonisch T *et al.*: Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development. Dev Biol 2004; 270:1.

Wood HM, Angermeier KW. Anatomic considerations of the penis, lymphatic drainage, and biopsy of the sentinel node. Urol Clin North Am 2010; 37(3):327-334.

Uretra femenina

Ashton-Miller JA, Delancey JO: On the biomechanics of vaginal birth and common sequelae. Annu Rev Biomed Eng 2009; 11: 163-176.

Delancey JO: Why do women have stress urinary incontinence? Neurourol Urodyn 2010; 29(Suppl 1):S13-S17.

Thor KB, De Groat WC: Neural control of the female urethral and anal rhabdosphincters and pelvic floor muscles. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2010; 299:R416-R438.

2

Embriología del aparato genitourinario

Emil A. Tanagho, MD; Hiep T. Nguyen, MD

Al nacer, los aparatos genital y urinario sólo están relacionados en el sentido de que comparten ciertos pasajes comunes. Sin embargo, en el aspecto embriológico, esta relación es muy estrecha. Debido a las interrelaciones complejas de las fases embrionarias de los dos aparatos, se estudian aquí como cinco subdivisiones: el sistema nefrítico, la unidad vesicouretral, las gónadas, el aparato genital y los órganos genitales externos.

SISTEMA NEFRÍTICO

El sistema nefrítico se desarrolla de manera progresiva como tres entidades distintivas: pronefros, mesonefros y metanefros.

Pronefros

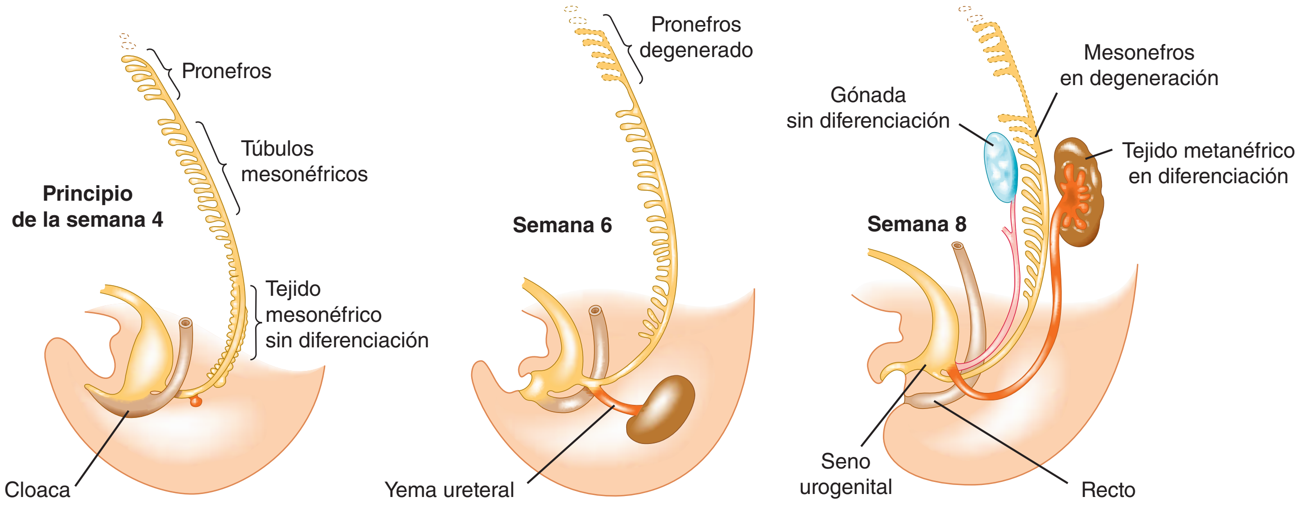
El pronefros es la etapa nefrítica más temprana en los seres humanos, y corresponde a la estructura madura de los vertebrados más primitivos. Se extiende del cuarto al decimocuarto somita y consta de seis a diez pares de túbulos. Éstos se abren en un par de conductos primarios que se forman en el mismo nivel, extendidos en sentido caudal, y con el tiempo llegan a la cloaca y se abren en ésta. El pronefros es una estructura vestigial que desaparece por completo hacia la cuarta semana de la vida embrionaria (figura 2.1).

Mesonefros

El órgano excretor maduro de los peces y anfibios más grandes corresponde al mesonefros embrionario. Es el principal órgano excretor durante la vida embrionaria temprana (cuatro a ocho semanas). También degenera de manera gradual, aunque partes de su sistema de conductos se relacionan con los órganos reproductores masculinos. Los túbulos mesonéfricos se desarrollan a partir del mesodermo intermedio caudal al pronefros, poco antes de la degeneración pronéfrica. Los túbulos mesonéfricos difieren de los del pronefros en que desarrollan una excrecencia con forma de taza en la que se empuja un nudo de capilares. Se le denomina cápsula de Bowman, y el penacho de capilares se denomina glomérulo. En su crecimiento, los túbulos mesonéfricos se extienden hacia el conducto nefrítico primario cercano y establecen una conexión con él, a medida que crece en sentido caudal para unirse a la cloaca (figura 2.1). A este conducto nefrítico primario se le denomina conducto mesonéfrico. Después de establecer su conexión con el conducto nefrítico, los túbulos primordiales se elongan y adquieren forma de "S". A medida que los túbulos se elongan, una serie de ramificaciones secundarias aumenta su superficie de exposición, con lo que mejora su capacidad para intercambiar material con la sangre de capilares adyacentes. Al dejar el glomérulo, la sangre es conducida por uno o más vasos eferentes que pronto se dividen en un plexo de abundantes capilares que se relacionan de cerca con los túbulos mesonéfricos. El mesonefros, que se forma al principio, en la cuarta semana, alcanza su tamaño máximo al final del segundo mes.

Metanefros

El metanefros, la fase final de desarrollo del sistema nefrítico, se origina a partir del mesodermo intermedio y el conducto mesonéfrico. El desarrollo empieza en el embrión de 5 a 6 mm, con una excrecencia parecida a un brote a partir del conducto mesonéfrico, a medida que se dobla para unirse a la cloaca. Este brote ureteral crece en sentido cefálico y recolecta mesodermo del cordón nefrogénico del mesodermo intermedio, alrededor de su punta. Este mesodermo con la cubierta metanéfrica avanza, con el brote ureteral en crecimiento, más y más en sentido cefálico a partir de su punto de origen. Durante esta migración cefálica, la cubierta metanéfrica se vuelve cada vez más grande y tiene lugar una rápida diferenciación interna. Mientras tanto, el extremo cefálico del brote ureteral se expande dentro de la masa creciente de tejido metanefrogénico para formar la pelvis renal (figura 2.1). Cuantiosas excrecencias de la dilatación pélvica renal empujan en sentido radial, hacia esta masa creciente, y forman conductos huecos que se ramifican y vuelven a ramificarse a medida que empujan hacia la periferia. Esto forma los conductos recolectores primarios del riñón. Las células mesodérmicas se organizan en pequeñas masas vesiculares que se encuentran cerca del extremo ciego de los conductos recolectores. Cada una de estas masas vesiculares forma un túbulo urinífero que drena en el conducto más cercano a su punto de origen.



▲ **Figura 2.1.** Representación esquemática del desarrollo del sistema nefrítico. Sólo unos cuantos de los túbulos del pronefros se ven al principio de la semana 4, mientras que el tejido mesonéfrico se diferencia en los túbulos mesonéfricos que se unen de manera progresiva al conducto mesonéfrico. Se ve el primer signo de la yema ureteral del conducto mesonéfrico. En la semana 6, el pronefros se ha degenerado por completo y lo empiezan hacer los túbulos mesonéfricos. La yema ureteral crece en sentido dorsocraneal y se ha unido a la cubierta metanefrogénica. En la semana 8, hay migración craneal del metanefros en etapa de diferenciación. El extremo craneal de la yema ureteral se expande y empieza a mostrar varias evaginaciones sucesivas. (Adaptada de varias fuentes.)

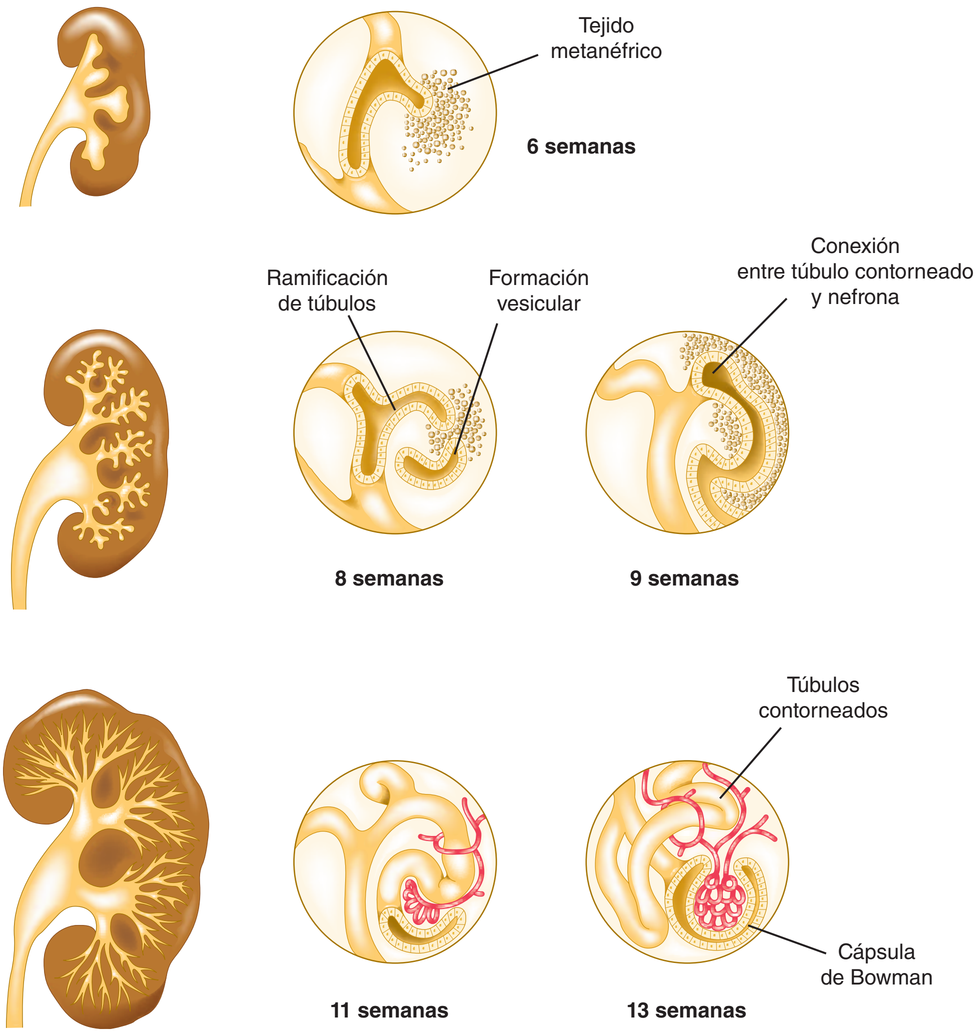
A medida que el riñón crece, se forma una cantidad creciente de túbulos en su zona periférica. Estas masas vesiculares desarrollan una cavidad central y toman forma de “S”. Un extremo de la “S” se combina con la porción terminal de los túbulos colectores, lo que produce un conducto continuo. La parte proximal de la “S” se desarrolla en los túbulos contorneados distal y proximal y en el asa de Henle; el extremo distal se vuelve el glomérulo y la cápsula de Bowman. En esta etapa, el mesodermo sin diferenciación y los glomérulos inmaduros son visibles bajo el microscopio (figura 2.2). Los glomérulos ya se han desarrollado por completo hacia la semana 36 o cuando el feto pesa 2500 g (Osathanondh y Potter, 1964a y 1964b). El metanefros surge en oposición a la somita 28 (cuarto segmento lumbar). A término, ha ascendido al nivel de la primera lumbar o aún de la decimosegunda vértebra torácica. Este ascenso del riñón no sólo se debe a la migración cefálica real sino también al crecimiento diferencial en la parte caudal del cuerpo. Durante el periodo temprano del ascenso (semanas 7 a 9), el riñón se desliza sobre la bifurcación arterial y gira 90°. Su borde convexo tiene ahora dirección lateral, no dorsal. El ascenso se realiza con más lentitud hasta que el riñón alcanza su posición final.

Es necesario destacar ciertas características de estas tres fases del desarrollo: 1) Las tres unidades sucesivas de desarrollo del sistema desde el mesodermo intermedio. 2) Los túbulos en todos los niveles aparecen como primordiales e independientes y sólo como unidad secundaria del sistema de conductos. 3) El conducto nefrítico está dispuesto sobre el conducto del pronefros y se desarrolla a partir de la unión de los extremos en los túbulos pronéfricos anteriores. 4) Este conducto pronéfrico sirve más adelante como conducto mesonéfrico y, como tal, da lugar al uréter. 5) El conducto nefrítico alcanza la cloaca mediante crecimiento caudal independiente. 6) El uréter embrionario es un crecimiento del conducto nefrítico, pero los túbulos renales se diferencian del blastema metanéfrico adyacente.

▶ Mecanismos moleculares de desarrollo renal y ureteral

El riñón y el sistema colector se originan a partir de la interacción entre el conducto mesonéfrico (conducto de Wolff) y el mesénquima metanéfrico (MM). La yema ureteral (UB) se forma como una bolsa epitelial sobresaliente del conducto mesonéfrico e invade el MM circundante. Una inducción recíproca entre el UB y el MM produce ramificación y elongación del UB a partir del sistema colector y condensación y diferenciación epitelial del MM alrededor de las puntas ramificadas del UB. La ramificación del UB ocurre casi 15 veces durante el desarrollo renal humano, generando de 300 000 a un millón de nefronas por riñón (Nyengaard y Bendtsen, 1992).

Este proceso de inducción recíproca es independiente de la expresión de factores específicos. El factor neurotrófico derivado de neurogliocitos (GDNF) es el inductor primario



▲ **Figura 2.2.** Etapas progresivas en la diferenciación de las nefronas y su vinculación con la ramificación de túbulos colectores. Un pequeño borde de tejido metanéfrico está relacionado con cada túbulo colector terminal. Luego están organizados en masas vesiculares que más adelante se diferencian en un túbulo urinífero que drena en el conducto cercano al lugar donde surge. En un extremo, la cápsula de Bowman y el glomérulo se diferencian; el otro extremo establece comunicación con los túbulos colectores cercanos.

de formación de brotes ureterales (Costantini y Shakya, 2006). El GDNF interactúa con varias proteínas diferentes del MM (p. ej., *Wt-1, Pax2, Eyal, Six1, Sall 1*) y del propio UB (*Pax2, Lim1, Ret*), lo que produce una excrecencia del UB (revisado por Shah, *et al.*, 2004). Al parecer, la propia activación de la vía de señalización *Ret*/GDNF en la punta del epitelio del UB es esencial para el progreso de la morfogénesis de ramificación (revisado por Michos, 2009). B-catenina y Gata-3 son reguladores importantes de la expresión de *Ret*, y la actividad correcta de *Ret* está regulada por señales de retroalimentación positiva (Wnt-11 del MM) y negativa (Sprouty1 del UB). Se necesitan factores específicos adicionales para 1) ramificación temprana (p. ej., *Wnt-4* y *11, fgf 7 a 10*); 2) ramificación tardía y maduración (*bmp*2, activina); y 3) terminación de la ramificación y el mantenimiento de túbulos (factor de crecimiento de hepatocitos, factor de crecimiento transformante alfa, receptor del factor de crecimiento epidérmico) (revisado por Shah, *et al.*, 2004). Producidos a partir de la ramificación del brote ureteral, BMP-7, SHH y Wnt-11 inducen la diferenciación del MM. Estos factores inducen la activación de Pax2, alfa-8-integrina y Wnt-4 en las células mesenquimatosas renales, lo que produce condensación del MM y la formación de agregado pretubular y vesícula renal primitiva (revisado por Burrow, 2000). Con la inducción continuada del UB y la actividad autocrina de la Wnt-4, los agregados pretubulares se diferencian en cuerpos con forma de coma. Se requiere la expresión de factores de crecimiento derivado de plaquetas alfa-beta y endotelial vascular para el inicio de la migración de células endoteliales a la hendidura de los cuerpos con forma de comas para formar penachos capilares glomerulares rudimentarios (revisado por Burrow, 2000). Wt-1 y *Pod*-1 pueden tener funciones importantes en la regulación de la transcripción genética necesaria para la diferenciación de los podocitos (Ballermann, 2005).

ANOMALÍAS DEL SISTEMA NEFRÍTICO

Si los metanefros no ascienden, se produce un **riñón ectópico**, que puede estar en el lado apropiado, pero más abajo (ectopia simple) o en el lado opuesto (ectopia cruzada) con o sin fusión. Si no giran durante el ascenso, se produce una **malrotación renal**.

La fusión de las masas metanéfricas lleva a varias anomalías (sobre todo **riñón en herradura**).

La yema ureteral del conducto mesonéfrico puede bifurcarse, lo que causa **uréter bífido** en varios niveles, dependiendo del momento de la subdivisión del brote. Un brote ureteral accesorio puede desarrollarse a partir del conducto mesonéfrico, de allí que la formación de un **uréter duplicado** suele encontrar la misma masa metanéfrica. En muy pocas ocasiones, cada brote tiene una masa metanéfrica separada, lo que produce **riñones supernumerarios**.

Si los brotes ureterales dobles están lo bastante cercanos en el conducto mesonéfrico, se abren cerca del otro en la vejiga. En este caso, el principal brote ureteral, que es el primero en aparecer y el más caudal a los conductos mesonéfricos, alcanza primero la vejiga. Luego empieza a moverse hacia arriba y en sentido lateral, seguido por el segundo brote accesorio, a medida que alcanza el seno urogenital. El brote ureteral principal (ahora más craneal en el seno urogenital) drena la parte inferior del riñón. Los dos brotes ureterales invierten su relación a medida que se mueven del conducto mesonéfrico al seno urogenital. Por esto los dobles uréteres siempre se cruzan (ley de Weigert-Meyer). Si los dos brotes ureterales están muy separados en el conducto mesonéfrico, el brote accesorio aparece más proximal y termina en la vejiga con un orificio ectópico inferior al normal. Este orificio podría estar en la vejiga, cerca de su salida, en la uretra o aún en el aparato genital (figura 2.3). Un solo brote ureteral que surge más arriba de lo normal en el conducto mesonéfrico también puede terminar en una ubicación ectópica similar.

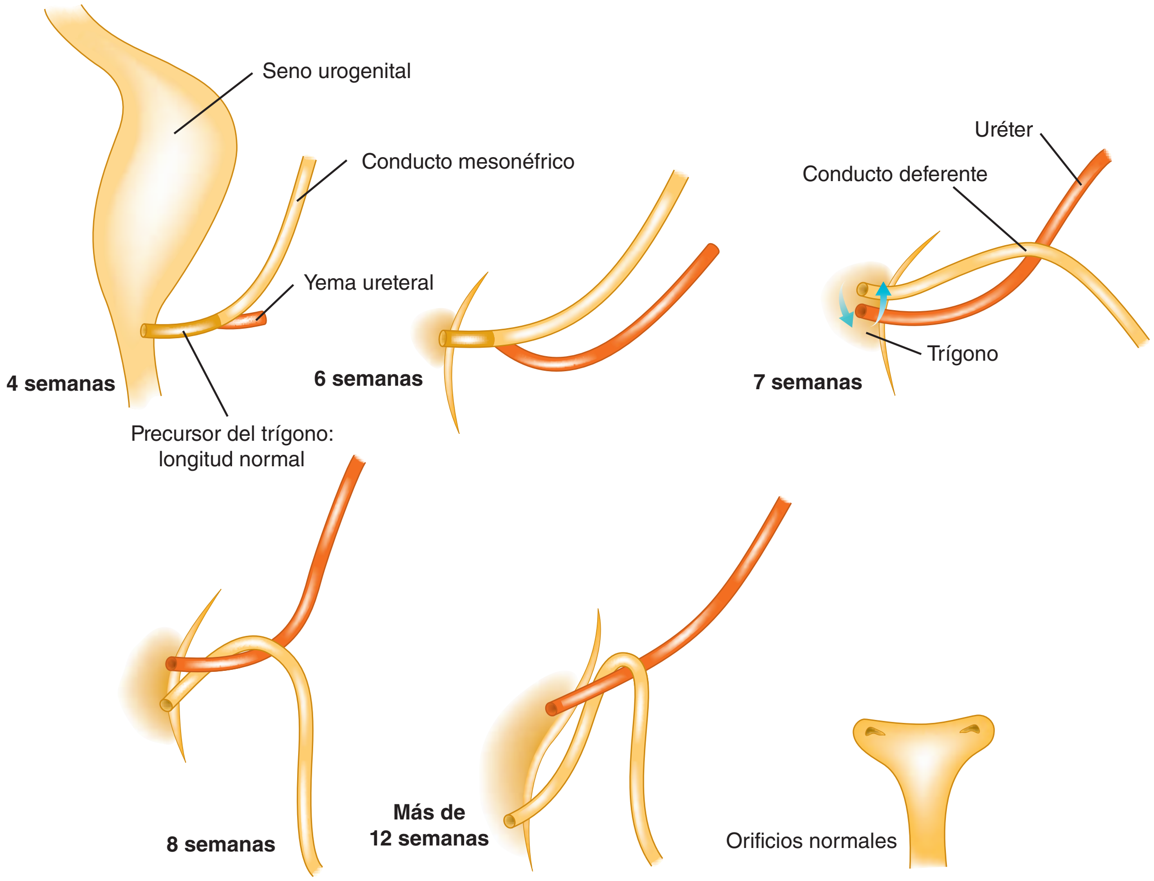
La falta de desarrollo de un brote ureteral produce un **riñón solitario** y un hemitrígono.

UNIDAD VESICOURETRAL

El extremo ciego del intestino posterior, caudal al punto de origen de la alantoides se expande para formar la cloaca, que está separada del exterior por una placa delgada de tejido (la membrana cloacal) que cae en una depresión ectodérmica (el proctodeo), debajo de la raíz de la cauda. En la etapa de 4 mm, que inicia en la parte cefálica de la cloaca donde la alantoides y el intestino se unen, la cloaca se divide de manera progresiva en dos compartimentos por el crecimiento caudal de un tabique en media luna, el tabique urorrectal. Los dos extremos del tabique se abultan en la luz de la cloaca desde cualquier lado, y con el tiempo se unen y se fusionan. La división de la cloaca en una parte ventral (seno urogenital) y una dorsal (recto) se completa en la semana 7. Durante el desarrollo del tabique urorrectal, la membrana cloacal emprende una rotación inversa, para que la superficie ectodérmica ya no esté dirigida hacia la pared abdominal anterior en desarrollo sino que se gire de manera gradual para quedar en sentido caudal y un poco posterior. Este cambio facilita la subdivisión de la cloaca y se realiza sobre todo mediante el desarrollo de la parte infraumbilical de la pared abdominal anterior y la regresión de la cauda. El mesodermo que pasa alrededor de la membrana cloacal a la unión caudal del cordón umbilical prolifera y crece, formando una elevación de la superficie: el tubérculo genital. El crecimiento adicional de la parte infraumbilical de la pared abdominal separa de manera progresiva el cordón umbilical del tubérculo genital. La división de la cloaca se completa antes de que la membrana cloacal se rompa y, por tanto, sus dos partes tienen aperturas separadas. La parte ventral es el seno urogenital primitivo, que tiene la forma de un cilindro alargado y se continúa en sentido craneal con la alantoides; su apertura externa es el orificio urogenital. La parte dorsal es el recto, y su apertura externa es el ano.

De manera tradicional, se cree que el seno urogenital recibe a los conductos mesonéfricos. El extremo caudal del conducto mesonéfrico, distal al brote ureteral (el conducto excretor común) va siendo absorbido de manera progresiva en el seno urogenital. Hacia la semana 7, el conducto mesonéfrico y el brote ureteral tienen sitios de apertura independientes. Esto introduce una isla de tejido mesodérmico entre el endodermo circundante del seno urogenital. A medida que el desarrollo avanza, la apertura del conducto mesonéfrico (que se vuelve el conducto eyaculador) migra hacia abajo y en sentido medial. La apertura del brote ureteral (que se vuelve el orificio ureteral) migra hacia arriba y en sentido lateral. El mesodermo absorbido del conducto mesonéfrico se expande con esta migración para ocupar el área limitada por la posición final de estos conductos (figura 2.3). Más adelante, esto se diferencia como la estructura del trígono, que es la única inclusión mesodérmica en la unidad vesicouretral endodérmica.

A partir de estudios recientes, se sugiere una ruta alterna de desarrollo (revisado por McInnes y Michaud, 2009). Al parecer, los conductos excretores común izquierdo y derecho presentan apoptosis gradual; la eliminación de los conductos excretores comunes pone a los uréteres distales en contacto inmediato con el epitelio del seno urogenital. Al mismo tiempo, los uréteres realizan un giro de 180° alrededor del eje



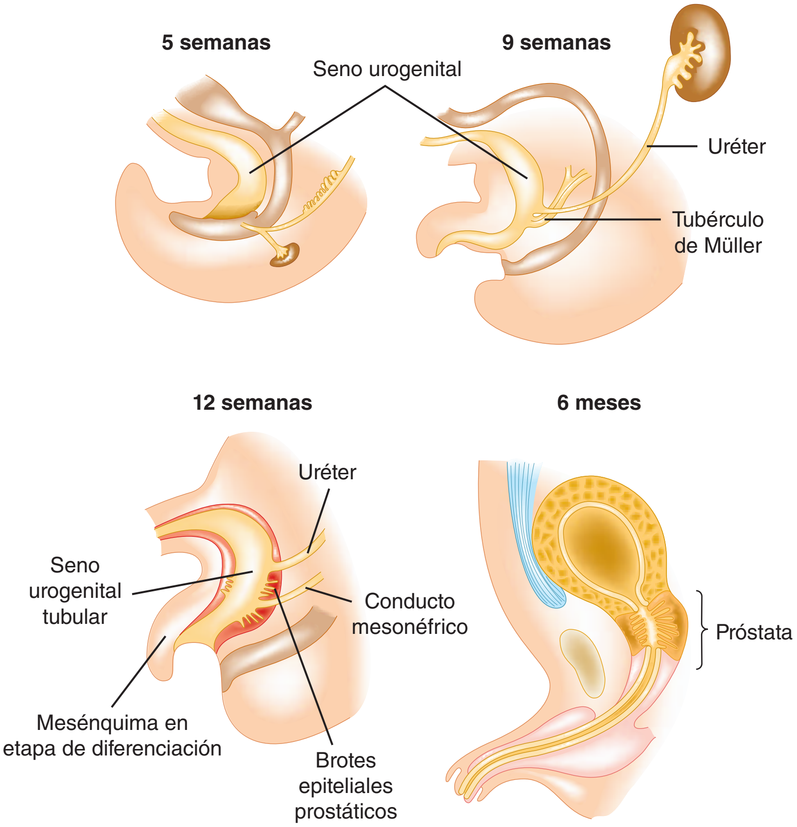
▲ **Figura 2.3.** El desarrollo de la yema ureteral a partir del conducto mesonéfrico y la relación de ambos con los senos urogenitales. La yema ureteral aparece en la semana 4. El conducto mesonéfrico, distal a esta yema ureteral, es absorbido de manera gradual en los senos urogenitales, lo que produce terminaciones separadas para el uréter y el conducto mesonéfrico. El tejido mesonéfrico que se incorpora en el seno urogenital se expande y forma el tejido del trígono.

del conducto mesonéfrico (también conocido como conducto de Wolff). El segmento distal de los uréteres emprende también la apoptosis. Como resultado, este proceso genera un nuevo punto de conexión ureteral en la región del seno urogenital que da lugar a la vejiga, mientras que el conducto de Wolff permanece en la región y da lugar a la uretra. El crecimiento adicional de la vejiga y la uretra mueve los orificios ureterales en sentido craneal, mientras que mueve los de los conductos mesonéfricos en sentido caudal. Estudios recientes apoyan este patrón de desarrollo, porque sugieren que el trígono se forma sobre todo del músculo liso de la vejiga y, en menor medida, de los uréteres. La condensación de los mioblastos en la región entre las aperturas de los uréteres y los conductos mesonéfricos hacia la duodécima semana de gestación da lugar al trígono, como una sola capa muscular circular, y los músculos de los uréteres distales cruzan la línea media para formar el pliegue interureteral (Oswald, *et al.*, 2006).

El seno urogenital puede dividirse en dos segmentos principales. La línea divisoria, la unión de los conductos mesonéfricos combinados con la pared dorsal del seno urogenital, es una elevación a la que se le denomina tubérculo de Müller, que es el punto de referencia más fijo en toda la estructura y que se analiza en una sección posterior. Los segmentos son los siguientes:

1. La porción ventral y pélvica forma la vejiga, parte de la uretra en varones, y toda la uretra en mujeres. Esta parte recibe el uréter.
2. La parte uretral, o fálica, recibe los conductos mesonéfrico y de Müller fusionados. Esto es parte de la uretra en hombres y forma la quinta parte inferior de la vagina y el vestíbulo vaginal en mujeres.

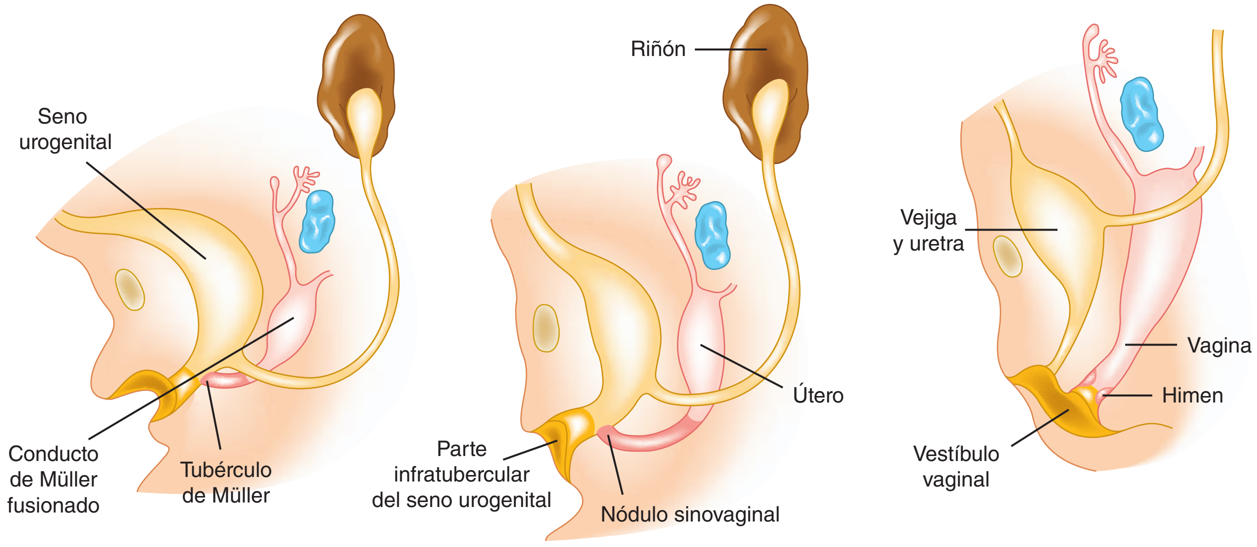
Durante el tercer mes, la parte ventral del seno urogenital empieza a expandirse y forma un saco epitelial cuyo ápice



▲ **Figura 2.4.** Diferenciación de los senos urogenitales en hombres. En la semana 5, el tabique urorrectal que crece de manera progresiva, separa el seno urogenital del recto. El primero, recibe el conducto mesonéfrico y la yema ureteral. Retiene su estructura tubular hasta la semana 12, cuando el mesénquima circundante empieza a diferenciarse en las fibras musculares alrededor de toda la estructura. La próstata se desarrolla como múltiples crecimientos epiteliales arriba y abajo del conducto mesonéfrico. Durante el tercer mes, la parte ventral del seno urogenital se expande para formar la propia vejiga; la parte pélvica sigue siendo estrecha y tubular, formando parte de la uretra. (Reproducida, con permiso, de Tanagho E. A., Smith DR: Mechanisms of urinary continence. 1. Embryologic, anatomic, and pathologic considerations. J Urol 1969;100:640.)

termina en un uraco alargado y estrecho. La parte pélvica sigue siendo estrecha y tubular; forma toda la uretra en mujeres y la parte supramontanal de la uretra prostática en hombres. El mesodermo esplácnico que rodea la parte ventral y pélvica del seno urogenital empieza por diferenciarse en bandas entrelazadas de fibras de músculo liso y una capa externa de tejido conjuntivo fibroso. Hacia la semana 12, son reconocibles las capas características del uréter y la vejiga (figura 2.4).

La parte del seno urogenital, caudal a la apertura del conducto de Müller, forma el vestíbulo vaginal y contribuye a la quinta parte inferior de la vagina en mujeres (figura 2.5). En hombres, forma la parte inframontanal de la uretra prostática y la uretra membranosa. La uretra peneana está formada por la fusión de los pliegues uretrales en la superficie ventral del tubérculo genital. En mujeres, los pliegues uretrales permanecen separados y forman los labios menores. La uretra glandular en hombres está formada por la canalización de la placa uretral. En un principio, la vejiga se extiende hacia arriba, al ombligo, donde se conecta con la alantoides, que se extiende hasta el cordón umbilical. Por lo general, la alantoides está obliterada a nivel del ombligo hacia la semana 15. Entonces la vejiga empieza a descender hacia la semana 18. A medida que desciende, su ápice se estira y estrecha, y tira de la ya obliterada alantoides, a la que ahora se le denomina uraco. Hacia la semana 20, la vejiga está bien separada del ombligo, y el uraco estirado se vuelve el ligamento umbilical medio.



9 semanas **12 semanas** **15 semanas**

▲ **Figura 2.5.** Diferenciación del seno urogenital y los conductos de Müller en el embrión femenino. A las 9 semanas, el seno urogenital recibe los conductos de Müller fusionados en el tubérculo de Müller (nódulo sinovaginal), que cuenta con gran cantidad de células. A medida que el seno urogenital distal al tubérculo de Müller se vuelve más ancho y superficial (15 semanas), la uretra y el conducto de Müller fusionado tienen aperturas separadas. La parte distal del seno urogenital forma el vestíbulo vaginal y la quinta parte inferior de la vagina (área sombreada), y esa parte arriba del tubérculo de Müller forma la vejiga urinaria y toda la uretra femenina. Los conductos de Müller fusionados forman el útero y las cuatro quintas partes superiores de la vagina. El himen se forma en la unión del nódulo sinovaginal y el seno urogenital.

PRÓSTATA

La próstata se desarrolla como varias evaginaciones del epitelio uretral arriba y abajo de la entrada del conducto mesonéfrico. Estas simples evaginaciones tubulares empiezan a desarrollarse en cinco grupos distintivos al final de la semana 11 y están completas hacia la semana 16 (etapa de 112 mm). Se ramifican y vuelven a ramificar, terminando en un complejo sistema de conductos que se unen a las células mesenquimatosas alrededor de este segmento del seno urogenital. Estas células mesenquimatosas empiezan a desarrollarse alrededor de los túbulos hacia la semana 16 y se vuelven más densas en la periferia para formar la cápsula prostática. Hacia la semana 22, el estroma muscular se ha desarrollado considerablemente, y sigue aumentando de manera progresiva hasta el nacimiento.

A partir de los cinco grupos de brotes epiteliales, se forman con el tiempo cinco lóbulos: anterior, posterior, medio y dos lóbulos laterales. Al principio, estos lóbulos están muy separados, pero con el tiempo se unen, sin un tabique definido que los divida. Los túbulos de cada lóbulo no se entremezclan entre sí; sólo se acomodan uno al lado del otro.

Los túbulos del lóbulo anterior empiezan a desarrollarse de manera simultánea con los de los otros lóbulos. Aunque en las etapas iniciales, los túbulos del lóbulo anterior son más grandes y muestran varias ramas, de manera gradual se contraen y pierden la mayor parte de sus ramas. Continúan encogiéndose de modo que al nacimiento, no muestran luz y tienen el aspecto de pequeñas excrecencias epiteliales embrionarias pequeñas y sólidas. En contraste, los túbulos del lóbulo posterior son menos cuantiosos pero más grandes, con amplias ramificaciones. Estos túbulos, a medida que crecen, se extienden en sentido posterior al desarrollo de los lóbulos medio y lateral y forman el aspecto posterior de la glándula, que puede caer en sentido rectal.

El desarrollo de la próstata se debe a la interacción compleja entre el epitelio del seno urogenital y el mesénquima en presencia de andrógenos (revisado por Cunha, *et al.*, 2004, y Thomson, 2008). En una etapa temprana del desarrollo, los receptores de andrógenos están tan sólo expresados en el mesénquima del seno urogenital. Bajo la influencia de los andrógenos, el mesénquima induce la formación de brote epitelial, regula el crecimiento y la ramificación de brote epitelial, promueve la diferenciación de epitelio secretor y especifica la expresión diferencial de proteínas secretoras prostáticas. Varios miembros del factor de crecimiento de fibroblastos (p. ej., FGF7 y FGF10) tienen un papel esencial en el desarrollo de la próstata, aunque al parecer no están regulados de manera directa por andrógenos. Otros factores que intervienen en la ramificación y la creación de patrones del conducto prostático son *Hoxa*10, *Fut*1 y *Shh/Ptc*. En contraste, otros factores como la activina A sirven para inhibir la ramificación de conductos, de modo que mantienen la homeostasis del tejido y el crecimiento regulado de la próstata.

ANOMALÍAS DE LA UNIDAD VESICOURETRAL

Es raro que la cloaca no se subdivida y se produzca una **cloaca persistente**. La subdivisión incompleta es más frecuente, lo que termina con **fístulas rectovesical**, **rectouretral** o **rectovestibular** (por lo general con **ano imperforado** o **atresia anal**).

Si la vejiga no desciende o si lo hace de manera incompleta lleva a **fístula vesicoumbilical** (**fístula uracal**), **quiste uracal** o **divertículo uracal**, dependiendo de la etapa y el grado de falla en el descenso.

El desarrollo de los primordios genitales en un área más caudal de lo normal puede llevar a la formación de los cuerpos cavernosos en sentido apenas caudal a la salida del seno urogenital, y la ranura uretral se encuentra en su superficie dorsal. Este defecto produce **epispadias** completo o incompleto, dependiendo de su grado. Un defecto más amplio produce **extrofia vesical**. Si no se funden los pliegues uretrales, se producen varios grados de **hipospadias**. Este defecto, debido a su mecanismo, nunca se extiende en sentido proximal a la uretra bulbosa. Esto contrasta con el epispadias, que suele abarcar toda la uretra, hasta el meato interno.

GÓNADAS

La mayor parte de las estructuras que integran el aparato genital embrionario se han tomado de otros aparatos y sistemas, y su readaptación a la función genital es una fase secundaria y más o menos tardía de su desarrollo. La diferenciación temprana de estas estructuras es, por tanto, independiente del sexo. Más aún, cada embrión tiene, al principio, una morfología bisexual, y posee todas las estructuras necesarias para cualquier sexo. El desarrollo de un conjunto de primordios sexuales y la involución gradual de los otros está determinado por el sexo de la gónada.

La gónada que no se ha diferenciado en el aspecto sexual es una estructura compuesta. Los posibles hombres y mujeres están representados por elementos histológicos específicos (médula y corteza) que tiene papeles alternos en la gonadogénesis. La diferenciación normal incluye el predominio gradual de un componente.

Las glándulas sexuales primitivas adquieren su aspecto durante las semanas 5 y 6, dentro de una región localizada del engrosamiento conocido como cresta urogenital (que contiene los primordios nefrítico y genital). En la semana 6, la gónada consta de un epitelio germinal superficial y un blastema interno. La masa del blastema deriva sobre todo del crecimiento proliferativo hacia el interior del epitelio superficial, que proviene de manera laxa de su membrana basal.

Durante la semana 7, la gónada empieza a tomar las características de un testículo o un ovario. La diferenciación del ovario suele ocurrir un poco más tarde que la de un testículo.

Si la gónada se desarrolla en un testículo, la glándula aumenta su tamaño y se acorta para formar un órgano más compacto mientras que alcanza una ubicación más caudal. Su unión más amplia al mesonefros se convierte en un mesenterio gonadal conocido como mesorquio. Las células del epitelio germinal crecen en el mesénquima subyacente y forman masas tipo cordón. Éstas se organizan de manera radial y convergen hacia el mesorquio, donde una parte densa de la masa del blastema también está emergiendo como el primordio de la red testicular. Pronto se forma una red de hebras que es una continuación de los cordones testiculares. Con el tiempo, se diferencian en los túbulos seminíferos en que se producen los espermatozoides. La red testicular se une con los componentes mesonéfricos que forman los conductos genitales masculinos, como se analiza en una sección posterior (figura 2.6).

Si la gónada se desarrolla en un ovario, gana (al igual que el testículo) un mesenterio (mesovario) y se establece en una posición más caudal. El blastema interno se diferencia en la novena semana en una corteza primaria debajo del epitelio germinal y una médula primaria lisa. Una masa celular compacta sobresale de la médula en el mesovario y establece la red ovárica primitiva. A los tres o cuatro meses de edad, la masa celular interna se convierte en ovogonias. Una nueva corteza definida se forma a partir del epitelio germinal y del blastema como cordones celulares distintivos (conductos de Pflüger), y también se forma una médula permanente. La corteza se diferencia en folículos ováricos que contienen ovocitos.

Aún falta por definir por completo el mecanismo molecular que regula la diferenciación en testículos y ovarios. En presencia de un cromosoma Y, SRY (como se le conoce al factor determinante de los testículos [TDF]) induce la regulación hacia arriba de *Sox* 9 en la gónada sin diferenciación (revisado por Sekido, 2010). Esto, a su vez, regula hacia arriba la expresión de FGF9 y aumenta la síntesis de PGD2; ambas ayudan a mantener la expresión de *Sox* 9. *Sox* 9 dirige la diferenciación celular en las células de Sertoli, al activar varios genes de flujo hacia abajo como *Amh*, *Cbln*4, FGF9 y *Ptgds*. En ausencia de un cromosoma Y y SRY, *Rspo*1 no se regula hacia arriba en las gónadas sin diferenciación (revisado por Nef and Vassalli, 2009). *Rspo*1 es necesario para la expresión de Wnt-4 y, en conjunto, activan β-catenina, que, a su vez, suprime la formación de los cordones testiculares al inhibir a *Sox* 9 y FGF9. Una segunda ruta que requiere la regulación hacia arriba de *Foxl*2 también sirve para inhibir la actividad de *Sox* 9 y FGF9, lo que contribuye al desarrollo del ovario.

▶ Descenso de las gónadas

A. Testículo

Además de su migración caudal temprana, el testículo deja más adelante la cavidad abdominal y desciende en el escroto. Hacia el tercer mes de vida fetal, el testículo está localizado en sentido retroperitoneal, en la pelvis falsa. Una banda fibromuscular (el gubernáculo) se extiende desde el polo inferior del testículo a través de las capas musculares en desarrollo de la pared abdominal anterior para terminar en el tejido subcutáneo de la inflamación escrotal. El gubernáculo también tiene otras hebras subsidiarias que se extienden a regiones adyacentes. Justo abajo del polo inferior del testículo, el peritoneo se hernia como un divertículo a lo largo del aspecto anterior del gubernáculo, con el tiempo alcanza el saco escrotal a través de los músculos abdominales anteriores (el proceso vaginal). El testículo permanece en el extremo abdominal del conducto inguinal hasta el séptimo mes. Luego atraviesa el conducto inguinal debajo del proceso vaginal (pero invaginado en éste). Por lo general, alcanza el saco escrotal al final del octavo mes.

B. Ovario

Además de realizar un descenso interno temprano, el ovario se une a través del gubernáculo a los tejidos del pliegue genital y luego se une al conducto uterovaginal en desarrollo en su unión con las trompas de Falopio. Esta parte del gubernáculo entre el ovario y el útero se vuelve el ligamento ovárico; la parte entre el útero y los labios mayores se vuelve el ligamento redondo del útero. Estos ligamentos evitan el descenso extraabdominal, y el ovario entra en la pelvis verdadera. Con el tiempo, cae posterior a las trompas de Falopio en la superficie superior del mesenterio urogenital, que ha descendido con el ovario y ahora forma el ligamento ancho. Se forma un pequeño proceso vaginal y atraviesa la inflamación labial, pero suele obliterarse a término.

ANOMALÍAS GONADALES

A la falta de desarrollo de las gónadas se le denomina **agenesia gonadal**. El desarrollo incompleto con detención en una cierta fase es la **hipogenesia**. Las **gónadas supernumerarias** resultan muy escasas. La anomalía más común incluye el descenso de las gónadas, sobre todo el testículo. A la retención del testículo en el abdomen o la detención de su descenso en cualquier punto de su ruta natural se le denomina **criptorquídea**, que puede ser unilateral o bilateral. Si el testículo no sigue a la principal estructura gubernacular sino que sigue a una de sus hebras subsidiarias, termina en una posición anormal, lo que produce un **testículo ectópico unilateral**.

Si no se produce la unión entre la red testicular y el mesonefros, un testículo se separa de los conductos genitales masculinos (el epidídimo) y se produce azoospermia.

SISTEMA DE CONDUCTOS GENITALES

A lo largo de las gónadas que no se han diferenciado hay, en una etapa temprana de la vida embrionaria, dos conductos diferentes pero muy relacionados. Uno es, en esencia, nefrítico (conducto de Wolff), pero también sirve como un conducto genital si el embrión se desarrolla en un varón. El otro (conducto de Müller) es, sobre todo, una estructura genital desde el principio.

Ambos conductos crecen en sentido caudal para unirse al seno urogenital primitivo. El conducto de Wolff (conocido como el conducto pronéfrico en la etapa de 4 mm) se une a la parte ventral de la cloaca, que da lugar al seno urogenital. Este conducto da lugar a la yema ureteral cerca de su extremo caudal. La yema ureteral crece en sentido craneal y se une al tejido metanéfrico. La parte de cada conducto mesonéfrico caudal al origen de la yema ureteral se absorbe en la pared del seno urogenital primitivo, de modo que el conducto mesonéfrico y el uréter se abren de manera independiente. Esto se logra en la etapa de 15 mm (semana 7). Durante este periodo, que empieza en la etapa de 10 mm, empiezan a desarrollarse los conductos de Müller. Alcanzan el seno urogenital en una etapa más o menos tardía, en la etapa de 30 mm (semana 9); sus extremos ciegos, fusionados en parte, producen la elevación denominada tubérculo de Müller. Este es el punto más constante y confiable de referencia en todo el sistema.

Si la gónada empieza a desarrollarse en un testículo (etapa de 17 mm, semana 7), el conducto de Wolff empieza a diferenciarse en el sistema de conductos masculino, formando el epidídimo, el conducto deferente, las vesículas seminales y los conductos eyaculadores. En este momento, el conducto de Müller avanza hacia su unión con el seno urogenital y empieza de inmediato a degenerar. Sólo persisten los extremos superior e inferior, el primero como el apéndice testicular y el último como parte del utrículo prostático.

Si la gónada empieza a diferenciarse en un ovario (etapa de 22 mm, semana 8), el sistema de conductos de Müller forma las trompas de Falopio, el útero y la mayor parte de la vagina. Los conductos de Wolff, aparte de su contribución al seno urogenital, siguen siendo rudimentarios.

SISTEMA DE CONDUCTOS MASCULINOS

▶ Epidídimo

Debido a la proximidad entre las gónadas en etapa de diferenciación y el conducto nefrítico, algunos de los conductos mesonéfricos se retienen como conductillos eferentes, y sus luces se vuelven continuas con los de la red testicular. Estos conductos, junto con la parte del conducto mesonéfrico en que se vacían, forman el epidídimo. Cada conductillo enroscado forma una masa cónica conocida como lobulillo del epidídimo. El extremo craneal del conducto mesonéfrico se vuelve muy contorneado, completando la formación del epidídimo. Este es un ejemplo de inclusión directa de una estructura nefrítica en el aparato genital. Otros túbulos mesonéfricos adicionales, cefálicos y caudales a los que se incluyeron en la formación del epidídimo, permanecen como estructuras rudimentarias: el apéndice del epidídimo y el paradídimo.

▶ Conducto deferente, vesículas seminales y conductos eyaculadores

El conducto mesonéfrico, caudal a la parte que forma el epidídimo, da lugar al conducto deferente. Poco antes de que este conducto se una a la uretra (seno urogenital), se desarrolla una dilatación localizada (ampolla), y la estructura sacular contorneada que forma la vesícula seminal se evagina de su pared. El conducto mesonéfrico entre el origen de la vesícula seminal y la uretra forma el conducto eyaculador. Ahora todo el conducto mesonéfrico alcanza su característica inversión de grosor en músculo liso, con una luz estrecha en toda su longitud.

Arriba y abajo del punto de entrada del conducto mesonéfrico en la uretra, varias evaginaciones del epitelio uretral marcan el principio del desarrollo de la próstata. Mientras estos brotes epiteliales crecen, se unen a las fibras musculares en desarrollo alrededor del seno urogenital, y algunas de estas fibras se entremezclan en los túbulos que se ramifican en la próstata en crecimiento y se incorporan a ella, formando su estroma muscular (figura 2.4).

SISTEMA DE CONDUCTOS FEMENINOS

Los conductos de Müller, que es un sistema en pares, se ven a lo largo del conducto mesonéfrico. No se sabe si surgen de manera directa de los conductos mesonéfricos o por separado, como una invaginación del epitelio celómico en el parénquima, lateral a la extremidad craneal del conducto mesonéfrico, pero la primera teoría es la más favorecida. El conducto de Müller se desarrolla y corre en sentido lateral al conducto mesonéfrico. Su apertura en la cavidad celómica persiste como el ostium peritoneal de la trompa de Falopio (más adelante desarrolla franjas). El otro extremo crece en sentido caudal, como una punta sólida, y luego se cruza frente al conducto mesonéfrico, en la extremidad caudal del mesonefros. Continúa su crecimiento en dirección caudomedial hasta que se une y se fusiona con el conducto de Müller del lado opuesto. Al principio, la fusión es parcial, de modo que es un tabique temporal entre las dos luces. Este último desaparece, dejando una cavidad que forma el conducto uterovaginal. La posible luz del conducto vaginal contiene una abundante cantidad de células. La punta sólida de este cordón empuja el epitelio del seno urogenital hacia fuera, donde se vuelve el tubérculo de Müller (etapa de 33 mm, semana 9). Los conductos de Müller en realidad se funden en la etapa de 63 mm (semana 13), formando el nódulo sinovaginal, que recibe una contribución limitada del seno urogenital. (Esta contribución forma la quinta parte inferior de la vagina.)

El seno urogenital, distal al tubérculo de Müller, al principio estrecho y profundo, se acorta, se ensancha y abre para formar el piso de la hendidura pudenda o vulvar. Esto da lugar a aperturas separadas de la vagina y la uretra y también lleva el orificio vaginal a su parte final más cercana a la superficie. Al mismo tiempo, la longitud del segmento vaginal aumenta de manera apreciable. El vestíbulo vaginal deriva del segmento infratubercular del seno urogenital (en hombres, el mismo segmento forma la parte inframontanal de la uretra prostática y la uretra membranosa). Los labios menores se forman a partir de los pliegues uretrales (en hombres, forman la uretra pendulosa). El himen es un remanente del tubérculo de Müller. La quinta parte inferior de la vagina deriva de la parte del seno urogenital que se combina con el nódulo sinovaginal. El resto de la vagina y el útero se forman del tercio inferior (fusionado) de los conductos de Müller. Las trompas de Falopio (oviductos) son las dos terceras partes cefálicas de los conductos de Müller (figura 2.6).

ANOMALÍAS DEL SISTEMA DE CONDUCTOS GONADALES

Es posible que la red testicular y los conductillos eferentes no logren unirse y, si lo hacen de manera bilateral, se causa **azoospermia** y **esterilidad**. Si los conductos de Müller no se unen o no se fusionan por completo, pueden producirse varios grados de **duplicación** en los conductos genitales. La **ausencia congénita** de una o ambas trompas de Falopio o del útero o la vagina se presentan en muy pocas ocasiones.

La interrupción del desarrollo del segmento infratubercular del seno urogenital lleva a su persistencia, y la uretra y la vagina tienen un conducto común hacia el exterior (**seno urogenital**).

ÓRGANOS GENITALES EXTERNOS

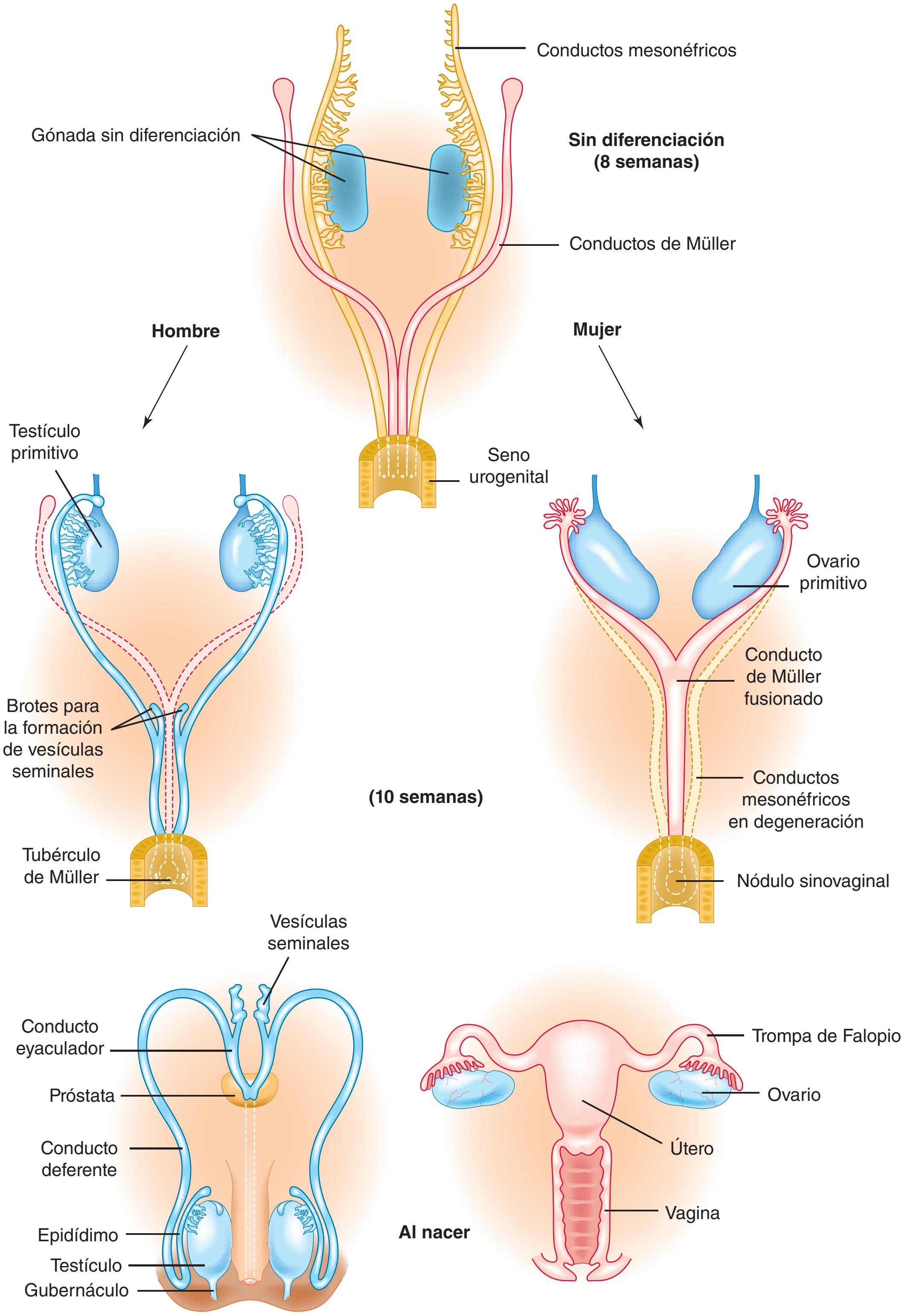
Durante la octava semana, empieza a ocurrir la diferenciación sexual. Sin embargo, sólo hasta tres meses después el desarrollo progresivo de los órganos genitales externos alcanza características que pueden reconocerse como distintivos de un hombre o una mujer. Durante la etapa de indiferenciación del desarrollo sexual, aparecen tres pequeñas protuberancias en el aspecto externo de la membrana cloacal. Al frente, se encuentra el tubérculo genital, y en otro lado de la membrana se encuentran las inflamaciones genitales.

Con el rompimiento de la membrana urogenital (etapa de 17 mm, semana 7), este seno urogenital primitivo alcanza una apertura separada debajo de la superficie del tubérculo genital.

ÓRGANOS GENITALES MASCULINOS EXTERNOS

La apertura del seno urogenital se extiende en el aspecto ventral del tubérculo genital como la ranura uretral. El orificio urogenital primitivo y la ranura uretral están unidos a ambos lados del pliegue uretral. El tubérculo genital se alarga para formar el falo. Los cuerpos cavernosos están indicados en la séptima semana como columnas mesenquimatosas en pares dentro del tallo del pene. Hacia la décima semana, los pliegues uretrales empiezan a fundirse a partir del orificio del seno urogenital hacia la punta del falo. En la semana 14, la fusión está completa y produce la formación de la uretra peneana. El cuerpo esponjoso se produce a partir de la diferenciación de las masas mesenquimatosas alrededor de la uretra peneana formada.

El glande se define mediante el desarrollo de un surco coronario circular alrededor de la parte distal del falo. La ranura uretral y los pliegues que se fusionan no se extienden más allá del surco coronario. La uretra glandular se desarrolla como resultado de la canalización de un cordón epitelial


Conductos mesonéfricos
Gónada sin diferenciación
Sin diferenciación
(8 semanas)
Conductos de Müller
Hombre
Mujer
Testículo primitivo
Seno urogenital
Ovario primitivo
Conducto de Müller fusionado
Brotes para la formación de vesículas seminales
(10 semanas)
Conductos mesonéfricos en degeneración
Tubérculo de Müller
Nódulo sinovaginal
Vesículas seminales
Conducto eyaculador
Trompa de Falopio
Próstata
Ovario
Conducto deferente
Útero
Vagina
Epidídimo
Al nacer
Testículo
Gubernáculo

▲ **Figura 2.6.** Transformación del aparato genital sin diferenciación en los aparatos masculino y femenino definitivos.

ectodérmico que crece a través del glande. Esta canalización alcanza el extremo distal de la uretra peneana ya formada y se comunica con éste. Durante el tercer mes, un pliegue de piel en la base del glande empieza a crecer en sentido distal y, dos meses después, rodea el glande. Esto forma el prepucio. Entre tanto, la inflamación genital se desplaza en sentido caudal y es reconocible como inflamación escrotal. Se unen, fusionan y dan lugar a la formación del escroto, con dos compartimientos separados en parte por un tabique medio y un rafé medio, lo que indica su línea de fusión.

ÓRGANOS GENITALES FEMENINOS EXTERNOS

Hasta la semana 8, el aspecto de los órganos genitales externos femeninos se parece mucho al de los masculinos, con excepción de que la ranura uretral es más corta. El tubérculo genital, que se dobla en sentido caudal y se retrasa en desarrollo, se vuelve el clítoris. Al igual que en los hombres (aunque en menor escala), las columnas mesenquimatosas se diferencian en los cuerpos cavernosos, y un surco coronario identifica el glande del clítoris. La parte más caudal del seno urogenital se acorta y engrosa, formando el vestíbulo vaginal. El pliegue uretral no se funde sino que permanece separado en los labios menores. La inflamación genital se une frente al ano, formando la comisura posterior, mientras las inflamaciones como un todo se agrandan y permanecen separadas en cualquier lado del vestíbulo y forman los labios mayores.

ANOMALÍAS DE LOS ÓRGANOS GENITALES EXTERNOS

En muy contadas ocasiones se presenta la ausencia o la duplicación del pene o el clítoris. Con más frecuencia, el pene alcanza un tamaño rudimentario o el clítoris muestra hipertrofia. Estas anomalías pueden verse solas o, con alguna frecuencia, junto con seudohermafroditismo. El pene oculto y la transposición del pene y el escroto son anormalidades muy ocasionales.

Si los pliegues uretrales no se fusionan, o si lo hacen de manera incompleta, se produce **hipospadias** (consúltese el análisis anterior). El desarrollo del pene también es anómalo en casos de **epispadias** y **extrofia** (consúltese la exposición ya presentada).

BIBLIOGRAFÍA

General

Arey LB: Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology. 7th ed. Saunders, Philadelphia, 1974.

Ballermann BJ: Glomerular endothelial cell differentiation. Kidney Int 2005; 67(5):1668-1671.

Burrow CR: Regulatory molecules in kidney development. Pediatr Nephrol 2000; 131(7):240-253.

Carlson BM: Patten's Foundations of Embryology. 6th ed. McGraw-Hill, New York, 1996.

Costantini F, Shakya R: GDNF/Ret signaling and the development of the kidney. Bioessays 2006; 28(2):117-127.

Cunha GR *et al.*: Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development. J Steroid Biochem Mol Biol 2004; 92(4):221-236.

Fine RN: Diagnosis and treatment of fetal urinary tract abnormalities. J Pediatr 1992; 121:333.

FitzGerald MJT: Human Embryology: A Regional Approach. Harper & Row, London, 1978.

Gilbert SG: Pictorial Human Embryology. University of Washington Press, Seattle, 1989.

Marshall FF: Embryology of the lower genitourinary tract. Urol Clin North Am 1978; 5:3.

Michos O: Kidney development: From ureteric bud formation to branching morphogenesis. Curr Opin Genet Dev 2009; 19: 484-490.

Mcinnes RR, Michaud JL: Plumbing in the embryo: Development defects of the urinary tracts. Clin Genet 2009; 75:307-317.

Nef S, Vassalli JD: Complementary pathways in mammalian female sex determination. J Biol 2009; 8:74.

Nyengaard JR, Bendtsen TF: Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. Anat Rec 1992; 232(2):194-201.

Oswald J *et al.*: Reevaluation of the fetal muscle development of the vesical trigone. J Urol 2006; 176(3):1166-1170.

Reddy PP, Mandell J: Prenatal diagnosis: Therapeutic implications. Urol Clin North Am 1998; 25:171.

Sekido R: SRY: A transcriptional activator of mammalian testis determination. Int J Biochem Cell Biol 2010; 42(3):417-420.

Shah MM *et al.*: Branching morphogenesis and kidney disease. Development 2004; 131(7):1449-1462.

Stephens FD: Embryopathy of malformations. J Urol 1982; 127:13.

Stephens FD: Congenital Malformations of the Urinary Tract. Praeger, New York, 1983.

Tanagho EA: Embryologic development of the urinary tract. In: Ball TP (ed) AUA Update Series. American Urological Association, Philadelphia, 1982.

Tanagho EA: Developmental anatomy and urogenital abnormalities. In: Raz S (ed) Female Urology. 2nd ed. Saunders, Philadelphia, 1986.

Thomson AA: Mesenchymal mechanisms in prostate organogenesis. Differentiation 2008; 76(6):587-598.

Vaughan ED Jr, Middleton GW: Pertinent genitourinary embryology: Review for practicing urologist. Urology 1975; 6:139.

Anomalías del sistema nefrítico

Avni EF *et al.*: Multicystic dysplastic kidney: Natural history from in utero diagnosis and postnatal followup. J Urol 1987; 138:1420.

Bomalaski MD *et al.*: Vesicoureteral reflux and ureteropelvic junction obstruction: Association, treatment options and outcome. J Urol 1997; 157:969.

Chevalier RL: Effects of ureteral obstruction on renal growth. Pediatr Nephrol 1995; 9:594.

Churchill BM *et al.*: Ureteral duplication, ectopy and ureteroceles. Pediatr Clin North Am 1987; 34:1273.

Corrales JG, Elder JS: Segmental multicystic kidney and ipsilateral duplication anomalies. J Urol 1996; 155:1398.

Cox R *et al.*: Twenty-year follow-up of primary megaureter. Eur Urol 1990; 17:43.

Decter RM: Renal duplication and fusion anomalies. Pediatr Clin North Am 1997; 44:1323.

El-Galley RE, Keane TE: Embryology, anatomy, and surgical applications of the kidney and ureter. Surg Clin North Am 2000; 80:381.

Glassberg KI: Normal and abnormal development of the kidney: A clinician's interpretation of current knowledge. J Urol 2002; 167:2339.

Keating MA *et al.*: Changing concepts in management of primary obstructive megaureter. J Urol 1989; 142:636.

MacDermot KD *et al.*: Prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD1) presenting in utero and prognosis for very early onset disease. J Med Genet 1998; 35:13.

Magee MC: Ureteroceles and duplicated systems: Embryologic hypothesis. J Urol 1980; 123:605.

Maher ER, Kaelin WG Jr: Von Hippel-Lindau disease. Medicine (Baltimore) 1997; 76:381.

Mesrobian HG *et al.*: Unilateral renal agenesis may result from in utero regression of multicystic renal dysplasia. J Urol 1993; 150:793.

Murcia NS *et al.*: New insights into the molecular pathophysiology of polycystic kidney disease. Kidney Int 1999; 55:1187.

Nguyen HT, Kogan BA: Upper urinary tract obstruction: Experimental and clinical aspects. Br J Urol 1998; 81(Suppl 2):13.

Osathanondh V, Potter EL: Pathogenesis of polycystic kidneys: Survey of results of microdissection. Arch Pathol 1964a; 77:510.

Osathanondh V, Potter EL: Pathogenesis of polycystic kidneys: Type 4 due to urethral obstruction. Arch Pathol 1964b; 77:502.

Pope JC IV *et al.*: How they begin and how they end: Classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT. J Am Soc Nephrol 1999; 10:2018.

Prasad PV, Priatna A: Functional imaging of the kidneys with fast MRI techniques. Eur J Radiol 1999; 29:133.

Robson WL *et al.*: Unilateral renal agenesis. Adv Pediatr 1995; 42:575.

Ross JH, Kay R: Ureteropelvic junction obstruction in anomalous kidneys. Urol Clin North Am 1998; 25:219.

Scherz HC *et al.*: Ectopic ureteroceles: Surgical management with preservation of continence. Review of 60 cases. J Urol 1989; 142:538.

Soderdahl DW *et al.*: Bilateral ureteral quadruplication. J Urol 1976; 116:255.

Somlo S, Markowitz GS: The pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease: An update. Curr Opin Nephrol Hypertens 2000; 9:385.

Tanagho EA: Ureteroceles: Embryogenesis, pathogenesis and management. J Cont Educ Urol (Feb) 1979; 18:13.

Tanagho EA: Development of the ureter. In: Bergman H (ed) The Ureter. 2nd ed. Springer-Verlag, New York, 1981.

Thomsen HS *et al.*: Renal cystic diseases. Eur Radiol 1997; 7:1267.

Tokunaka S *et al.*: Morphological study of ureterocele: Possible clue to its embryogenesis as evidenced by locally arrested myogenesis. J Urol 1981; 126:726.

Zerres K *et al.*: Autosomal recessive polycystic kidney disease. Contrib Nephrol 1997; 122:10.

Anomalías de la unidad vesicouretral

Asopa HS: Newer concepts in the management of hypospadias and its complications. Ann R Coll Surg Engl 1998; 80:161.

Austin PF *et al.*: The prenatal diagnosis of cloacal exstrophy. J Urol 1998; 160(3, Pt 2):1179.

Baskin LS: Hypospadias and urethral development. J Urol 2000; 163:951.

Begg RC: The urachus, its anatomy, histology and development. J Anat 1930; 64:170.

Belman AB: Hypospadias update. Urology 1997; 49:166.

Burbige KA *et al.*: Prune belly syndrome: 35 years of experience. J Urol 1987; 137:86.

Churchill BM *et al.*: Emergency treatment and long-term follow-up of posterior urethral valves. Urol Clin North Am 1990; 17:343.

Chwalle R: The process of formation of cystic dilatations of the vesicle end of the ureter and of diverticula at the ureteral ostium. Urol Cutan Rev 1927; 31:499.

Connor JP *et al.*: Long-term follow-up of 207 patients with bladder exstrophy: An evolution in treatment. J Urol 1989; 142:793.

Dinneen MD, Duffy PG: Posterior urethral valves. Br J Urol 1996; 78:275.

Duckett JW: The current hype in hypospadiology. Br J Urol 1995; 76(Suppl 3):1.

Eagle JR Jr, Barrett GS: Congenital deficiency of abdominal musculature with associated genitourinary abnormalities: A syndrome. Report of nine cases. Pediatrics 1950; 6:721.

Elmassalme FN *et al.*: Duplication of urethra—case report and review of literature. Eur J Pediatr Surg 1997;7:313.

Escham W, Holt HA: Complete duplication of bladder and urethra. J Urol 1980; 123:773.

Goh DW *et al.*: Bladder, urethral, and vaginal duplication. J Pediatr Surg 1995; 30:125.

Greskovich FJ III, Nyberg LM Jr: The prune belly syndrome: A review of its etiology, defects, treatment and prognosis. J Urol 1988; 140:707.

Hinman F Jr: Surgical disorders of the bladder and umbilicus of urachal origin. Surg Gynecol Obstet 1961; 113:605.

Jaramillo D *et al.*: The cloacal malformation: Radiologic findings and imaging recommendations. Radiology 1990; 177:441.

Jeffs RD: Exstrophy, epispadias, and cloacal and urogenital sinus abnormalities. Pediatr Clin North Am 1987; 34:1233.

Landes RR *et al.*: Vesical exstrophy with epispadias: Twenty-year follow-up. Urology 1977;9:53.

Mackie GG: Abnormalities of the ureteral bud. Urol Clin North Am 1978; 5:161.

Manzoni GA *et al.*: Cloacal exstrophy and cloacal exstrophy variants: A proposed system of classification. J Urol 1987; 1 38:1065.

Massad CA *et al.*: Morphology and histochemistry of infant testes in the prune belly syndrome. J Urol 1991; 146:1598.

Mesrobian HG *et al.*: Long-term followup of 103 patients with bladder exstrophy. J Urol 1988; 139:719.

Mouriquand PD *et al.*: Hypospadias repair: Current principles and procedures. Br J Urol 1995; 76(Suppl 3):9.

Nguyen HT, Kogan BA: Fetal bladder physiology. Adv Exp Med Biol 1999; 462:121.

Orvis BR *et al.*: Testicular histology in fetuses with the prune belly syndrome and posterior urethral valves. J Urol 1988; 139:335.

Randall A, Campbell EW: Anomalous relationship of the right ureter to the vena cava. J Urol 1935; 34:565.

Rosenfeld B *et al.*: Type III posterior urethral valves: Presentation and management. J Pediatr Surg 1994; 29:81.

Shapiro E: Embryologic development of the prostate: Insights into the etiology and treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1990; 17:487.

Silver RI: What is the etiology of hypospadias? A review of recent research. Del Med J 2000; 72:343.

Stein R, Thuroff JW: Hypospadias and bladder exstrophy. Curr Opin Urol 2002; 12:195.

Stephens FD: The female anus, perineum and vestibule: Embryogenesis and deformities. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1968; 8:55.

Tanagho EA: Embryologic basis for lower ureteral anomalies: A hypothesis. Urology 1976; 7:451.

Uehling DT: Posterior urethral valves: Functional classification. Urology 1980; 15:27.

Van Savage JG *et al.*: An algorithm for the management of anterior urethral valves. J Urol 1997; 158(3, Pt 2):1030.

Wakhlu AK *et al.*: Congenital megalourethra. J Pediatr Surg 1996; 31:441.

Workman SJ, Kogan BA: Fetal bladder histology in posterior urethral valves and the prune belly syndrome. J Urol 1990; 144:337.

Anomalías gonadales

Barteczko KJ, Jacob MI: The testicular descent in humans: Origin, development and fate of the gubernaculum Hunteri, processus vaginalis peritonei, and gonadal ligaments. Adv Anat Embryol Cell Biol 2000; 156:III-X, 1.

Belville C *et al.*: Persistence of Müllerian derivatives in males. Am J Med Genet 1999; 89:218.

Ben-Chaim J, Gearhart JP: Current management of bladder exstrophy. Scand J Urol Nephrol 1997; 31:103.

Borzi PA, Thomas DF: Cantwell-Ransley epispadias repair in male epispadias and bladder exstrophy. J Urol 1994; 151:457.

Crankson SJ, Ahmed S: Female bladder exstrophy. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1997; 8:98.

de Palma L *et al.*: Epididymal and vas deferens immaturity in cryptorchidism. J Urol 1988; 140:1166.

Diez Garcia R *et al.*: Peno-scrotal transposition. Eur J Pediatr Surg 1995; 5:222.

Elder JS *et al.*: Androgenic sensitivity of gubernaculum testis: Evidence for hormonal/mechanical interactions in testicular descent. J Urol 1982; 127:170.

Gad YZ *et al.*: 5 alpha-reductase deficiency in patients with micropenis. J Inherit Metab Dis 1997; 20:95.

Hadziselimovic F *et al.*: The significance of postnatal gonadotropin surge for testicular development in normal and cryptorchid testes. J Urol 1986; 136:274.

Honoré LH: Unilateral anorchism: Report of 11 cases with discussion of etiology and pathogenesis. Urology 1978; 11:251.

Johnson P *et al.*: Inferior vesical fissure. J Urol 1995; 154:1478.

Mollard P *et al.*: Female epispadias. J Urol 1997; 158:1543.

Nef S, Parada LF: Hormones in male sexual development. Genes Dev 2000; 14:3075.

Newman K *et al.*: The surgical management of infants and children with ambiguous genitalia: Lessons learned from 25 years. Ann Surg 1992; 215:644.

Pagon RA: Diagnostic approach to the newborn with ambiguous genitalia. Pediatr Clin North Am 1987; 34:1019.

Parker KL *et al.*: Gene interactions in gonadal development. Annu Rev Physiol 1999; 61:417.

Rajfer J, Walsh PC: Testicular descent: Normal and abnormal. Urol Clin North Am 1978; 5:223.

Toppari J, Kaleva M: Maldescendus testis. Horm Res 1999; 51:261.

Zaontz MR, Packer MG: Abnormalities of the external genitalia. Pediatr Clin North Am 1997; 44:1267.

Síntomas de trastornos del aparato genitourinario

3

Jack W. McAninch, MD, FACS, FRCS(E)(Hon)

En la revisión de cualquier paciente, los antecedentes tienen una importancia fundamental; esto es cierto sobre todo en urología. Es necesario analizar aquí sólo los síntomas urológicos que el paciente considera adecuados para presentar ante el médico. No sólo es importante saber si la enfermedad es aguda o crónica sino también si es recurrente, porque los síntomas recurrentes pueden representar exacerbaciones agudas de enfermedades crónicas.

La obtención de los antecedentes es un arte que depende de la habilidad y los métodos empleados para recuperar la información. La exactitud de los antecedentes sólo refleja la habilidad del paciente para describir los síntomas. Esta información subjetiva es importante para establecer un diagnóstico adecuado.

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

Deben buscarse síntomas de fiebre y pérdida de peso. La presencia de fiebre relacionada con otros síntomas de infección de las vías urinarias puede ser útil para evaluar el sitio de la infección. La cistitis aguda simple es, en esencia, una enfermedad afebril. La pielonefritis aguda o la prostatitis suelen causar temperaturas elevadas (hasta 40°C [104°F]), a menudo acompañada de escalofríos violentos. Los lactantes y niños que padecen pielonefritis aguda pueden presentar temperaturas elevadas sin otros síntomas o signos localizados. Este escenario clínico, por tanto, requiere *de manera invariable* estudio bacteriológico de la orina.

Por otra parte, un antecedente de ataques de fiebre sin explicación que ocurre durante años puede representar pielonefritis asintomática. En ocasiones, el carcinoma renal causa fiebre que alcanza 39°C (102.2°F) o más. La ausencia de fiebre no descarta en absoluto la infección renal, porque la pielonefritis crónica, por regla, no causa fiebre.

Debe esperarse pérdida de peso en etapas avanzadas de cáncer, pero también puede observase en la insuficiencia renal, debido a la obstrucción o la infección concomitantes. En niños que tienen "retraso en el crecimiento" (peso bajo y estatura menor al promedio para su edad), debe sospecharse obstrucción crónica, infección de las vías urinarias o ambas.

Es posible observar malestar general con tumores, pielonefritis crónica o insuficiencia renal. La presencia de muchos de estos síntomas puede ser compatible con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV; consúltese el capítulo 15).

DOLOR LOCAL Y REFERIDO

Dos tipos de dolor tienen sus orígenes en los órganos genitourinarios: local y referido. El último es muy común.

El dolor local se percibe en el órgano afectado, o cerca de él. Por tanto, el dolor de un riñón enfermo (T10 a 12, L1) se siente en la fosa lumbar y en el flanco de la región de la costilla 12, y debajo de ésta. El dolor de un testículo inflamado se siente en la propia gónada.

El dolor referido se origina en un órgano enfermo pero se siente a cierta distancia de ese órgano. El cólico uretral (figura 3.1) causado por un cálculo en el uréter superior puede relacionarse con dolor agudo en el testículo ipsilateral; la explicación a esto se encuentra en la inervación común de estas dos estructuras (T11 a 12). Un cálculo en el uréter inferior puede causar dolor referido a la pared escrotal; en este caso, el propio testículo no es hiperestésico. El dolor quemante con vaciado que acompaña a la cistitis aguda se siente en la uretra distal en mujeres y en la uretra glandular en hombres (S2 a 3).

Las anormalidades de un órgano urológico también pueden causar dolor en cualquier otro órgano (p. ej., gastrointestinal, ginecológico) que tiene una inervación sensitiva hacia ambos (figuras 3.2 y 3.3).

▶ Dolor renal (figura 3.1)

El dolor renal típico se siente como sordo y constante en la fosa lumbar, apenas lateral al músculo sacroespinal y debajo de la costilla 12. Este dolor se extiende por el área subcostal hacia el ombligo o el cuadrante abdominal inferior. Podría esperarse en enfermedades renales que causan distensión súbita de la cápsula renal. La pielonefritis aguda (con su edema súbito) y la obstrucción ureteral aguda (con su pre-

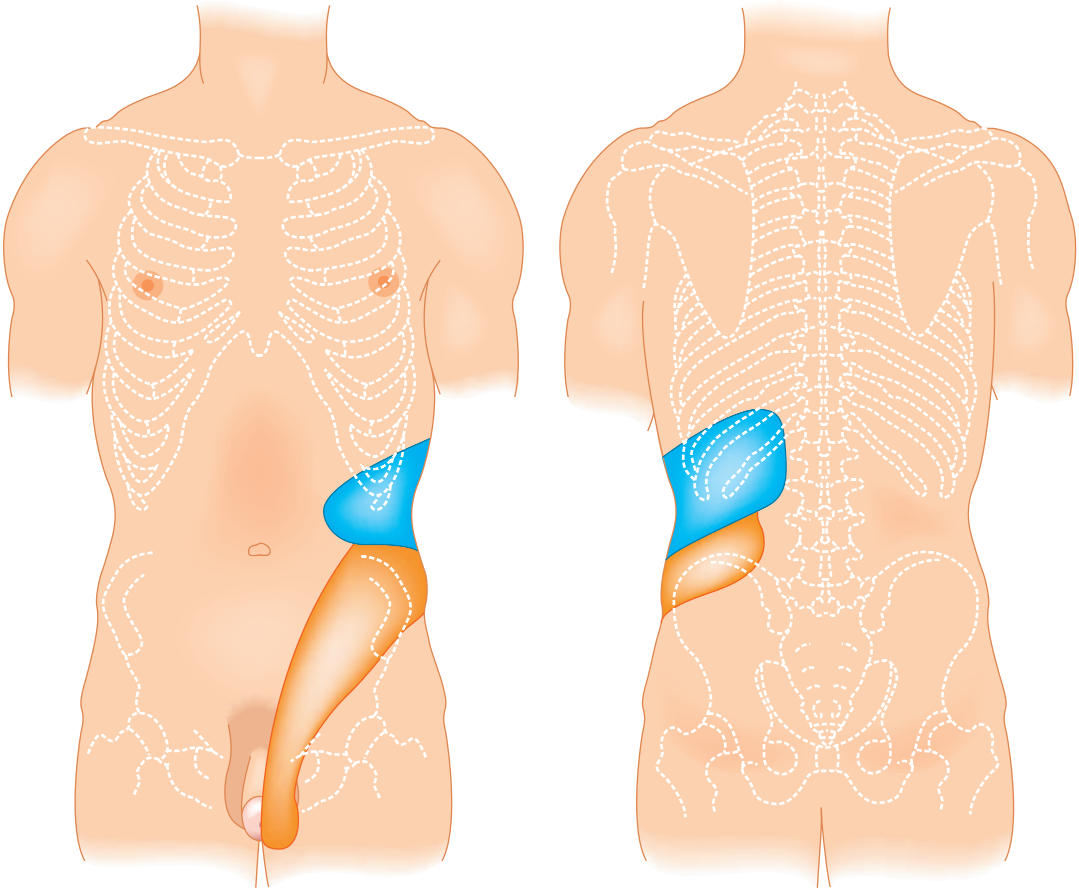


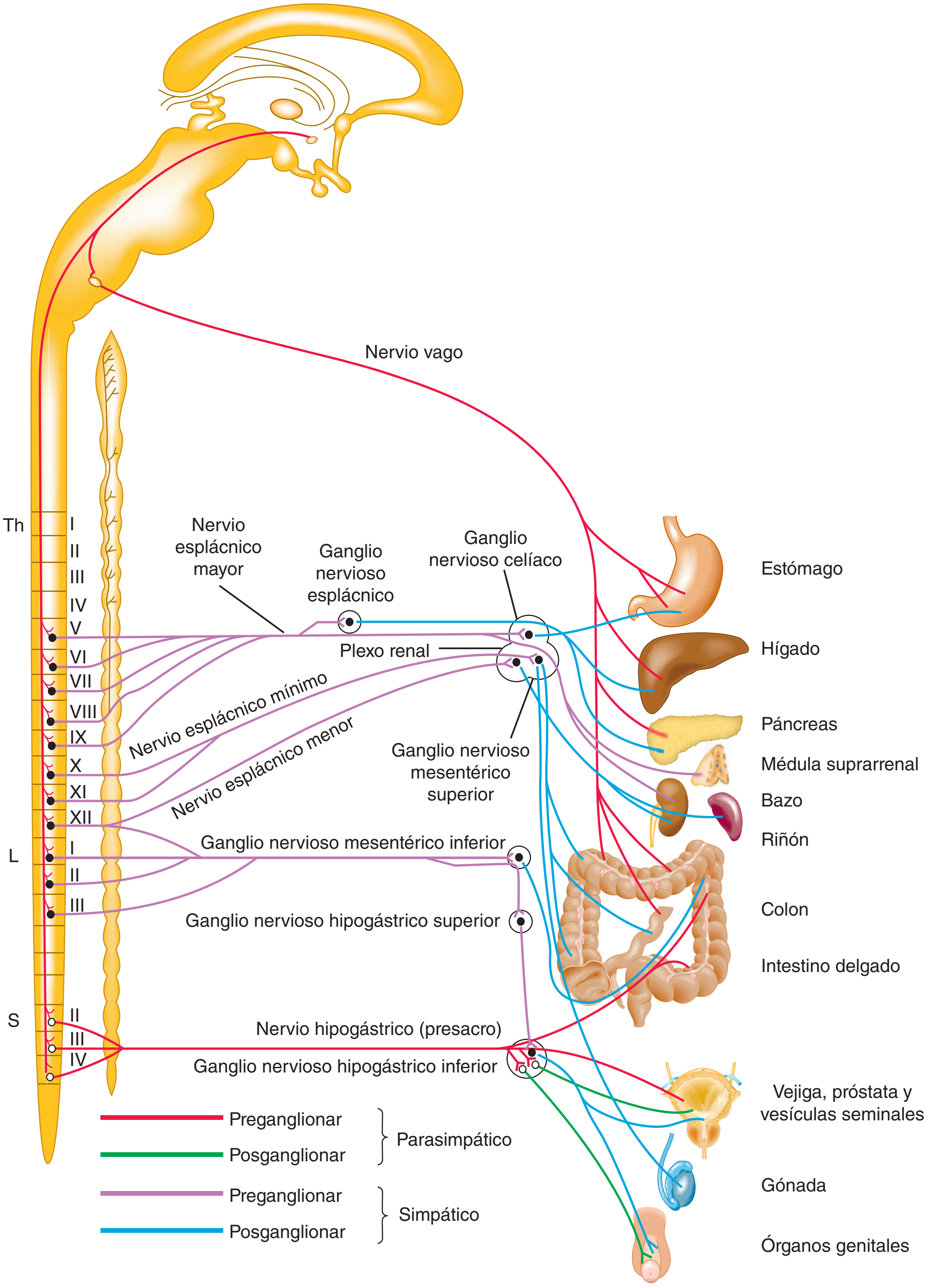
Figura 3.1. Dolor referido del riñón (áreas de guiones) y el uréter (áreas coloreadas).

sión súbita en la zona renal de la espalda) causan este dolor típico. Sin embargo, debe señalarse que muchas nefropatías urológicas son indoloras porque su avance es tan lento que no ocurre distensión capsular súbita. Entre estas enfermedades se incluyen cáncer, pielonefritis crónica, cálculo coraliforme, tuberculosis, riñón poliquístico e hidronefrosis debida a obstrucción ureteral crónica.

Dolor ureteral (figura 3.1)

La estimulación del dolor ureteral suele deberse a obstrucción aguda (paso de un cálculo o un coágulo sanguíneo). En este caso, hay dolor dorsal debido a la distensión de la cápsula renal combinado con dolor cólico agudo (debido a espasmo muscular pélvico renal y ureteral) que irradia de la fosa lumbar hacia el cuadrante abdominal anterior inferior, a lo largo del uréter. En hombres, puede sentirse también en la vejiga, el escroto o el testículo. En mujeres, puede irradiar hacia la vulva. La intensidad y la naturaleza cólica de este dolor se deben a hiperperistalsis y espasmo de este órgano de músculo liso, mientras intenta deshacerse de un cuerpo extraño o superar la obstrucción.

El médico puede juzgar la posición del cálculo ureteral con los antecedentes de dolor y el sitio de referencia. Si la piedra está alojada en el uréter superior, el dolor irradia al testículo, porque la inervación de este órgano es similar a la del riñón y el uréter superior (T11 a 12). Con cálculos en la parte media del uréter en la parte derecha, el dolor se refiere al punto de McBurney y, por tanto, puede simular apendicitis; en el lado izquierdo, puede simular diverticulitis u otras enfermedades del colon descendente o sigmoide (T12, L1). A medida que el cálculo se acerca a la vejiga, se presenta inflamación y edema del orificio ureteral, y pueden presentarse síntomas de irritabilidad vesical como polaquiuria y tenesmo vesical. Sin embargo, es importante tomar en cuenta que en una obstrucción ureteral leve, como se vio en la estenosis congénita, no suele haber dolor renal ni ureteral.


Nervio vago
Th
I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
X
XI
XII
L
I
II
III
S
II
III
IV
Nervio esplácnico mayor
Ganglio nervioso esplácnico
Ganglio nervioso celíaco
Plexo renal
Nervio esplácnico mínimo
Nervio esplácnico menor
Ganglio nervioso mesentérico superior
Ganglio nervioso mesentérico inferior
Ganglio nervioso hipogástrico superior
Nervio hipogástrico (presacro)
Ganglio nervioso hipogástrico inferior
Estómago
Hígado
Páncreas
Médula suprarrenal
Bazo
Riñón
Colon
Intestino delgado
Vejiga, próstata y vesículas seminales
Gónada
Órganos genitales
Preganglionar
Posganglionar
Parasimpático
Preganglionar
Posganglionar
Simpático

▲ **Figura 3.2.** Diagrama que representa la inervación autónoma del tubo gastrointestinal y el aparato genitourinario.

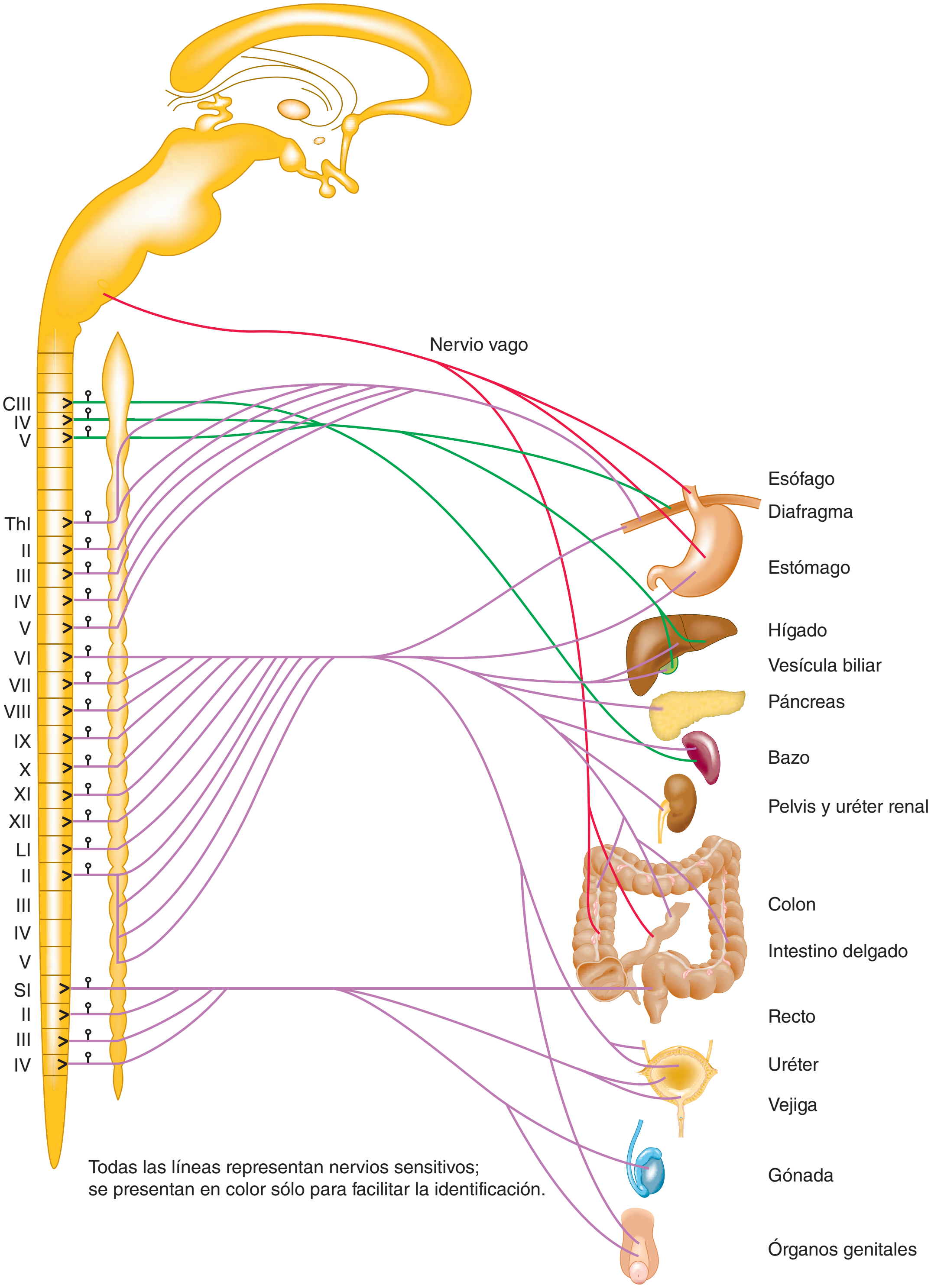

Nervio vago
CIII
IV
V
ThI
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
X
XI
XII
LI
II
III
IV
V
SI
II
III
IV
Esófago
Diafragma
Estómago
Hígado
Vesícula biliar
Páncreas
Bazo
Pelvis y uréter renal
Colon
Intestino delgado
Recto
Uréter
Vejiga
Gónada
Órganos genitales
Todas las líneas representan nervios sensitivos;
se presentan en color sólo para facilitar la identificación.

Figura 3.3. Diagrama que representa los nervios sensitivos del tubo gastrointestinal y el aparato genitourinario.

Dolor vesical

La vejiga distendida en exceso del paciente, debido a la retención aguda de orina, causa dolor excruciante en el área suprapúbica. Sin embargo, aparte de esto, el dolor suprapúbico constante que no está relacionado con el acto de orinar por lo general no tiene origen urológico.

El paciente con retención urinaria crónica debido a obstrucción del cuello vesical o a vejiga neurogénica puede experimentar poca o nula incomodidad suprapúbica, aunque la vejiga alcance el nivel del ombligo.

La causa más común de dolor vesical es la infección; por lo general, el dolor no se siente sobre la vejiga sino que es referido a la uretra distal y se relaciona con la micción. La disuria terminal puede ser una queja importante en la cistitis grave.

Dolor prostático

No es común que se presente dolor directo en la próstata. En ocasiones, cuando la próstata se encuentra muy inflamada, el paciente puede sentir una vaga incomodidad o plenitud en el área perineal o rectal (S2 a 4). En ocasiones se experimenta dorsalgia lumbosacra como dolor referido de la próstata, pero no es un síntoma común de prostatitis. La inflamación de la glándula puede causar disuria, polaquiuria y tenesmo vesical.

Dolor testicular

El dolor testicular debido a traumatismo, infección o torsión del cordón espermático es muy fuerte y se siente en el lugar, aunque la incomodidad puede irradiarse un poco a lo largo del cordón espermático hacia la parte inferior del abdomen. El hidrocele sin infección, el espermatocele y el tumor testicular no suelen causar dolor. Un varicocele puede causar un dolor sordo en el testículo que aumenta después de ejercicio intenso. En ocasiones, el primer síntoma de una hernia inguinal indirecta puede ser el dolor testicular (referido). El dolor debido a un cálculo en el uréter superior puede referirse a los testículos.

Dolor epididimario

La infección aguda del epidídimo es la única enfermedad dolorosa de este órgano y es muy común. El dolor empieza en el escroto, y algún grado de reacción inflamatoria en la vecindad abarca también al testículo adyacente, lo que agrava aún más la incomodidad. En las etapas tempranas de la epididimitis, el dolor puede sentirse primero en la ingle o el cuadrante abdominal inferior. (Si se encuentra en el lado derecho, puede simular apendicitis). Puede tratarse de un tipo de dolor referido, pero también puede ser secundario a inflamación relacionada del conducto deferente.

SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES DE ENFERMEDADES UROLÓGICAS

Sin importar si la enfermedad renal o ureteral es dolorosa o no, suelen estar presentes síntomas gastrointestinales. El paciente con pielonefritis aguda no sólo tiene dorsalgia localizada, síntomas de irritabilidad vesical, escalofríos y fiebre, sino también dolor y distensión abdominal generalizados. En un paciente en quien un cálculo se va desplazando hacia abajo por el uréter suele tener cólico renal y ureteral y, por lo general, hematuria; también puede experimentar náuseas y vómito intensos, además de distensión abdominal. Sin embargo, los síntomas urinarios sobrepasan de tal manera a los gastrointestinales que estos últimos suelen ignorarse. La distensión excesiva e inadvertida de la pelvis renal (p. ej., con material opaco para obtener urogramas retrógrados adecuados) puede provocar náuseas y vómito en el paciente, además de llevar a quejas de dolor tipo cólico en el abdomen. Este experimento clínico demuestra el reflejo renointestinal, que puede llevar a la confusión de síntomas. En las nefropatías "silenciosas" que son muy comunes, puede estar presente cierto grado de sintomatología gastrointestinal, lo que puede llevar al médico a buscar de manera equivocada el diagnóstico en la zona intraperitoneal.

Causa del mimetismo

A. Reflejos renointestinales

Los reflejos renointestinales son responsables de la mayor parte de la confusión. Surgen debido a las inervaciones autónomas y sensitivas comunes de los dos sistemas (figuras 3.2 y 3.3). Los estímulos aferentes de la cápsula renal o la musculatura de la pelvis pueden, por acción refleja, causar piloroespasmo (síntomas de úlcera péptica) u otros cambios en el tono del músculo liso del tubo intestinal y sus anexos.

B. Relaciones entre órganos

El riñón derecho está relacionado de cerca con el ángulo hepático del colon, el duodeno, la cabeza del páncreas, el conducto colédoco, el hígado y la vesícula biliar (figura 1.3). El riñón izquierdo cae justo debajo del ángulo esplénico del colon y está relacionado de cerca con el estómago, el páncreas y el bazo. Por tanto, las inflamaciones o los tumores en el retroperitoneo pueden extenderse a los órganos intraperitoneales o desplazarse hacia ellos, lo que causa síntomas.

C. Irritación peritoneal

Las superficies anteriores de los riñones están cubiertas por el peritoneo. Por tanto, la inflamación renal causa irritación peritoneal, lo que puede llevar a rigidez muscular y dolor de descompresión.

Los síntomas que surgen de la enfermedad renal crónica (p. ej., hidronefrosis sin infección, cálculos coraliformes, cáncer, pielonefritis crónica) pueden ser por completo gastrointestinales y simular los síndromes de úlcera gastroduodenal, colecistopatía o apendicitis, u otras molestias gastrointestinales, menos específicas. Si una exploración completa del tubo gastrointestinal no muestra un proceso de enfermedad sospechado, el médico debe tomar en consideración el estudio de las vías urinarias.

SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA MICCIÓN

Muchos trastornos causan síntomas de "cistitis". Entre éstos se incluyen infecciones de la vejiga, inflamación vesical debida a reacciones químicas o a rayos X, cistitis intersticial, prostatitis, psiconeurosis, torsión o ruptura de un quiste ovárico, y cuerpos extraños en la vejiga. Sin embargo, a menudo el paciente con cistitis crónica no observa síntomas de irritabilidad vesical. Las sustancias químicas irritantes o el jabón en el meato uretral pueden causar síntomas parecidos a la cistitis, como disuria, polaquiuria y tenesmo vesical. Esto se ha notado sobre todo en niñas pequeñas que toman baños de burbujas frecuentes.

▶ Polaquiuria, nicturia y tenesmo vesical

La capacidad normal de la vejiga es de casi 400 ml. La polaquiuria puede ser causada por orina residual, que reduce la capacidad funcional del órgano. Cuando la mucosa, la submucosa y aun la capa muscular se inflaman (como cuando hay infección, un cuerpo extraño, cálculos o tumor), la capacidad de la vejiga disminuye en gran medida. Esta disminución se debe a dos factores: el dolor que resulta del más leve estiramiento de la vejiga y la pérdida de la distensibilidad de ésta debido a edema inflamatorio. Cuando la vejiga es normal, la micción puede demorarse si las circunstancias lo requieren, pero no sucede así en la cistitis aguda. Una vez que se alcanza la capacidad reducida de la vejiga, cualquier distensión adicional puede ser tormentosa y es posible que el paciente orine de manera involuntaria si no lo hace de inmediato. Durante infecciones agudas muy graves, el deseo de orinar puede ser constante y cada micción puede producir sólo unos cuantos mililitros de orina. La polaquiuria diurna sin nicturia, y la aguda o crónica que sólo dura unas horas sugiere tensión nerviosa.

Las enfermedades que causan fibrosis de la vejiga se ven acompañadas por polaquiuria. Algunos ejemplos de estas enfermedades son tuberculosis, cistitis por radiación, cistitis intersticial y esquistosomiasis. La presencia de cálculos o cuerpos extraños causa irritabilidad vesical, pero casi siempre está presente infección secundaria.

La nicturia puede ser un síntoma de neuropatía relacionada con una reducción del parénquima renal en funciones con pérdida del poder de concentración. La nicturia puede ocurrir en ausencia de enfermedad en personas que beben excesivas cantidades de líquido por la noche. El café y las bebidas alcohólicas, debido a su efecto diurético específico, a menudo producen nicturia si se consumen antes de ir a dormir. Las personas de edad avanzada con tratamiento externo pueden desarrollar retención de líquidos secundaria a insuficiencia cardiaca leve o venas varicosas. Con la permanencia en cama por la noche, este líquido se moviliza, lo que lleva a nicturia en esos pacientes.

Un pH muy bajo o muy alto en la orina puede irritar la vejiga y causar polaquiuria.

▶ Disuria

La micción dolorosa suele estar relacionada con la inflamación aguda de vejiga, uretra o próstata. En ocasiones, el dolor al orinar se describe como "quemante" y suele localizarse en la uretra distal de los hombres. Las mujeres suelen ubicar el dolor en la uretra. El dolor sólo está presente con la micción y desaparece poco después de que se ha completado ésta. En ocasiones, se presenta dolor más intenso en la vejiga, justo al final de la micción, sugiriendo que la inflamación de la vejiga es la causa probable. El dolor también puede ser más marcado al principio o durante toda la micción. A menudo, la disuria es el primer síntoma que sugiere infección urinaria y suele relacionarse con polaquiuria y tenesmo vesical.

▶ Enuresis

En sentido estricto, la enuresis representa el hecho de mojar la cama por la noche. Es fisiológica durante los dos o tres primeros años de vida, pero se vuelve problemática, sobre todo para los padres, después de esa edad. Puede ser funcional o secundaria a maduración neuromuscular demorada del componente uretrovesical, pero puede estar presente como síntoma de enfermedad orgánica (p. ej., infección, estenosis uretral distal en niñas, válvulas uretrales posteriores en niños, vejiga neurogénica). Sin embargo, si el trastorno sólo se presenta durante el día, o si hay otros síntomas urinarios, resulta esencial la investigación urinaria. En la vida adulta, la enuresis puede ser reemplazada por nicturia sin bases orgánicas evidentes.

▶ Síntomas de obstrucción vesical

A. Disuria inicial

La dificultad para iniciar el flujo urinario es uno de los primeros síntomas de la obstrucción vesical. A medida que el grado de ésta aumenta, la disuria inicial se prolonga y a menudo el paciente hace esfuerzos para forzar el paso de la orina a través de la obstrucción. La obstrucción por parte de la próstata y la estenosis uretral son causas comunes de este síntoma.

B. Pérdida de la fuerza y disminución del calibre del chorro

Se observa pérdida progresiva de la fuerza y el calibre del flujo urinario a medida que aumenta la resistencia uretral, a pesar de la generación de mayor presión intravesical. Esto puede evaluarse al medir el flujo urinario; en circunstancias normales con una vejiga llena, debe lograrse un flujo máximo de 20 ml/s.

C. Goteo terminal

El goteo terminal se vuelve cada vez más notorio a medida que la obstrucción avanza y es el síntoma más estresante.

D. Tenesmo vesical

Un fuerte y súbito deseo de orinar es causado por hiperactividad e irritabilidad de la vejiga, por obstrucción, inflamación o enfermedad vesical neuropática. En casi todas las circunstancias, el paciente puede controlar de manera temporal la súbita necesidad de orinar, pero puede ocurrir pérdida de pequeñas cantidades de orina (incontinencia por tenesmo vesical).

E. Retención urinaria aguda

Puede presentarse una incapacidad súbita para orinar. El paciente experimenta dolor suprapúbico cada vez más notable relacionado con tenesmo vesical grave y pueden escurrirse pequeñas cantidades de orina.

F. Retención urinaria crónica

La retención urinaria crónica puede causar un poco de incomodidad al paciente aunque haya una gran disuria inicial y una marcada reducción de su fuerza y su calibre. Es posible que se experimente goteo constante de orina (incontinencia paradójica); puede parecerse al agua que se vierte sobre un dique.

G. Interrupción del flujo urinario

La interrupción puede ser abrupta y acompañarse por dolor intenso que irradia hacia abajo, a la uretra. Este tipo de reacción sugiere con fuerza la complicación de cálculos vesicales.

H. Sensación de orina residual

Con frecuencia, el paciente siente que aún hay orina en la vejiga después de que se ha completado la micción.

I. Cistitis

Episodios recurrentes de cistitis aguda sugieren la presencia de orina residual.

▶ Incontinencia (consultar también el capítulo 27)

Hay muchas razones para padecer incontinencia. Los antecedentes a menudo arrojan una pista sobre su causa.

A. Incontinencia verdadera

El paciente puede perder orina sin aviso; esto puede ser un síntoma constante o periódico. Las causas más obvias son prostatectomía radical previa, extrofia vesical, epispadias, fístula vesicovaginal y orificio ureteral ectópico. Puede producirse una lesión a los esfínteres uretrales de músculo liso durante la prostatectomía o el parto. Las enfermedades neurogénicas congénitas o adquiridas pueden llevar a disfunción vesical e incontinencia.

B. Incontinencia por estrés

Cuando se presenta una ligera debilidad de los mecanismos esfintéricos, puede perderse orina debido a tensión física (p. ej., toser, reír, levantarse de una silla). Esto es común en mujeres multíparas que tienen soporte muscular debilitado del cuello vesical y en hombres que se han sometido a prostatectomía radical. En ocasiones, la disfunción vesical neuropática puede causar incontinencia por estrés. El paciente se mantiene seco mientras permanece en cama.

C. Incontinencia por tenesmo vesical

El tenesmo vesical puede ser tan precipitado y fuerte que hay pérdida involuntaria de orina. La incontinencia por tenesmo vesical ocurre con la cistitis aguda, sobre todo en mujeres, porque, al parecer, éstas tienen esfínteres anatómicos más deficientes. La incontinencia por tenesmo es un síntoma común de la lesión neuronal motora superior.

D. Incontinencia por rebosamiento

La incontinencia paradójica es la pérdida de orina debido a retención urinaria crónica o secundaria a vejiga flácida. La presión intravesical iguala con el tiempo la resistencia uretral; entonces la orina gotea de manera constante.

▶ Oliguria y anuria

La oliguria y la anuria pueden deberse a insuficiencia renal aguda (debido a choque o deshidratación), desequilibrio hidroelectrolítico u obstrucción ureteral bilateral.

▶ Neumaturia

El paso de gas en la orina sugiere con fuerza una fístula entre las vías urinarias y los intestinos. Esto ocurre sobre todo en la vejiga o uretra pero también puede verse en el uréter o la pelvis renal. El carcinoma del colon sigmoide, la diverticulitis con formación de abscesos, la enteritis regional y el traumatismo causan la mayor parte de las fístulas vesicales. Las anomalías congénitas son responsables de la mayor parte de las fístulas uretroentéricas. En contadas ocasiones, ciertas bacterias, mediante el proceso de fermentación, llegan a liberar gases.

▶ Orina turbia

A menudo los pacientes se quejan de orina turbia, pero suele tener este aspecto tan sólo porque es alcalina, lo que causa precipitación de fosfatos. La infección también puede causar que la orina sea turbia y fétida. Un análisis de orina revela la causa de la turbiedad.

▶ Quiluria

El paciente observa el paso de líquido linfático o quilo como una orina de color blanco lechoso. Esto representa una fístula entre el sistema linfático y el aparato urinario. Con más frecuencia, la causa es la obstrucción de los vasos linfáticos renales, lo que produce una ruptura del fondo y una filtración. Filariasis, traumatismo, tuberculosis y tumores retroperitoneales han causado el problema.

▶ Hematuria

La sangre en la orina es una señal de peligro que no puede ignorarse. Carcinoma renal o vesical, cálculos e infección son unos cuantos de los trastornos en que la hematuria suele mostrarse al momento de la presentación. Es importante saber si la micción es dolorosa o no, si la hematuria está relacionada con síntomas de irritabilidad vesical y si la sangre se ve en todo el flujo urinario o sólo en una parte de él. La hemoglobinuria que ocurre como una característica de los síndromes hemolíticos también puede causar que la orina sea roja.

A. Relación entre hematuria y síntomas y enfermedades

La hematuria relacionada con cólico renal sugiere un cálculo ureteral, aunque un coágulo de un tumor renal hemorrágico puede causar el mismo tipo de dolor.

La hematuria no suele relacionarse con infección vesical tuberculosa, esquistosómica o no específica. En ocasiones, la hemorragia es terminal (cuello de la vejiga o próstata), aunque puede presentarse en toda la micción (vesical o vías superiores). Los cálculos en la vejiga suelen causar hematuria, pero a menudo hay infección y se presentan síntomas de obstrucción del cuello de la vejiga, vejiga neurogénica o cistocele.

Las venas dilatadas pueden desarrollarse en el cuello de la vejiga secundarias a hipertrofia prostática. La próstata puede romperse cuando el paciente se esfuerza por orinar, lo que produce hematuria macro o microscópica.

La hematuria sin otros síntomas (hematuria silenciosa) debe considerarse como un síntoma de tumor vesical o renal, hasta que se pruebe otra cosa. Suele ser intermitente; la hemorragia puede recurrir durante meses. Debido a que se detiene de manera espontánea, debe evitarse la complacencia. Causas menos comunes de hematuria silenciosa son cálculos coraliformes, riñones poliquísticos, hiperplasia prostática benigna, quiste renal único, drepanocitosis e hidronefrosis. La hemorragia indolora es común con la glomerulonefritis aguda. El sangrado recurrente suele verse en niños que padecen glomerulitis focal. Los corredores y las personas que participan en deportes de conjunto a menudo desarrollan proteinuria temporal y hematuria macro o microscópica.

B. Momento de la hematuria

Para identificar el sitio de la hemorragia, a menudo resulta útil comprender si la hematuria es parcial (inicial, terminal) o total (presente en toda la micción). La hematuria inicial sugiere una lesión uretral anterior (p. ej., uretritis, constricción, fimosis en niños pequeños). La hematuria terminal suele surgir de la uretra posterior, el cuello de la vejiga o el trígono. Entre las causas comunes se encuentran la uretritis posterior y los pólipos y tumores del cuello vesical. La hematuria total tiene su fuente arriba de la vejiga o en el nivel de ésta (p. ej., cálculo, tumor, tuberculosis, nefritis).

OTRAS MANIFESTACIONES QUE SE DEBEN TENER COMO OBJETIVO

▶ Secreción uretral

En hombres, la secreción uretral es una de las quejas urológicas más comunes. El organismo causante suele ser *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*. La secreción suele verse acompañada de ardor local al orinar o prurito en la uretra (consúltese el capítulo 15).

▶ Lesiones de la piel de los órganos genitales externos (consultar los capítulos 15 y 40)

La ulceración del glande o el tallo del pene puede deberse a chancro sifilítico, chancroide, herpes simple o carcinoma epidermoide. Las verrugas venéreas del pene son comunes.

▶ Masas visibles o palpables

El paciente puede notar una masa visible o palpable en la parte superior del abdomen que puede representar tumor renal, hidronefrosis o riñón poliquístico. Los ganglios linfáticos agrandados en el cuello pueden contener tumor metastásico de la próstata o los testículos. Los bultos en la ingle pueden representar la dispersión del tumor del pene o linfadenitis de chancroide, sífilis o linfogranuloma venéreo. Las masas indoloras en el contenido escrotal son comunes e incluyen hidrocele, varicocele, espermatocele, epididimitis crónica, hernia y tumor testicular.

▶ Edema

El edema en las piernas puede deberse a compresión de las venas ilíacas debido a metástasis linfáticas de cáncer de próstata. El edema de los órganos genitales sugiere filariasis, ascitis crónica o bloqueo linfático debido a radioterapia por cánceres pélvicos.

▶ Eyaculación hemorrágica

La inflamación de la próstata o las vesículas seminales pueden causar hematospermia.

▶ Ginecomastia

A menudo idiopática, la ginecomastia es común en hombres de edad avanzada, sobre todo en quienes toman estrógenos para el control de cáncer prostático. También se observa en relación con coriocarcinoma y tumores de células intersticiales y células de Sertoli de los testículos. Ciertas enfermedades endocrinológicas, como el síndrome de Klinefelter, también pueden causar ginecomastia.

MOLESTIAS RELACIONADAS CON PROBLEMAS SEXUALES

Muchas personas tienen molestias relacionadas con el aparato genitourinario con bases psicológicas o emocionales. En otras, la gravedad de los síntomas orgánicos puede aumentar debido a estados de tensión. Por tanto, es importante buscar pistas que pongan en evidencia la tensión emocional.

En mujeres, debe determinarse si la menstruación está relacionada con el dolor uretral o las molestias vesicales, aunque la menstruación puede exacerbar las dificultades vesicales y renales orgánicas y funcionales.

Muchos pacientes reconocen que el estado de sus "nervios" tiene un efecto directo en sus síntomas. A menudo se dan cuenta de que su "cistitis" se desarrolla después de un episodio que produce tensión o ansiedad en su entorno personal u ocupacional.

Trastornos sexuales en hombres

Los hombres pueden quejarse de trastornos sexuales. Sin embargo, a menudo se sienten tan avergonzados por la pérdida de la potencia sexual que no pueden admitirla ni siquiera ante el médico. En estos casos, pueden pedir un "tratamiento para la próstata" y esperar que el médico comprenda que tienen quejas sexuales y que se les tiene que tratar de acuerdo con ellas. Los principales síntomas sexuales incluyen menor calidad de la erección o pérdida prematura de ésta, ausencia de eyaculación con el orgasmo, eyaculación prematura y aun pérdida de libido.

Trastornos sexuales en mujeres

Las mujeres que tienen el síndrome de cistitis sicosomático casi siempre admiten que tienen una vida sexual poco feliz. Observan que a menudo se presenta polaquiuria o dolor vaginal o uretral un día después de un acto sexual incompleto. Muchas de ellas reconocen la inadecuación de sus experiencias sexuales como una de las causas de las molestias urológicas; sin embargo, con mucha frecuencia, el médico no plantea las preguntas pertinentes, o si la paciente aporta de manera voluntaria esta información, la ignora.

BIBLIOGRAFÍA

Abul F *et al.*: The acute scrotum: A review of 40 cases. Med Princ Pract 2005; 14(3):177.

Ahmed M *et al.*: Ureteric bupivicaine infusion for loin pain haematuria syndrome. Ann R Coll Surg Engl 2010; 92(2):139-141.

Ahn JH *et al.*: Workup and management of traumatic hematuria. Emerg Med Clin North Am 1998; 16:145.

Andreoli SP: Renal manifestations of systemic diseases. Semin Nephrol 1998; 18:270.

Beni-Israel T *et al.*: Clinical predictors for testicular torsion as seen in the pediatric ED. Am J Emerg Med 2010; 28(7):786-789.

Blood in the urine: What does it mean for your health? Harv Mens Health Watch 2010; 15(3):5-8.

Breyer BN, McAninch JW: Management of recalcitrant bladder neck contracture after radical prostatectomy for prostate cancer. Endoscopic and open surgery. J Urol 2011; 185(2):390-391.

Catalano O *et al.*: Real-time, contrast-enhanced sonographic imaging in emergency radiology. Radiol Med (Torino) 2004; 108(5-6):454.

Chhor V *et al.*: Misleading abdominal pain following extracorporeal renal lithotripsy. Urol Int 2009; 83(2):246-248.

Ciftci AO *et al.*: Clinical predictors for differential diagnosis of acute scrotum. Eur J Pediatr Surg 2004; 14:333.

Crawford ED: Management of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: The central role of the patient risk profile. BJU Int 2005; 95(Suppl 4):1.

Eisner BH *et al.*: Ureteral stone location at emergency room presentation with colic. J Urol 2009; 182(1):165-168.

Elstad EA *et al.*: Beyond incontinence: The stigma of other urinary symptoms. J Adv Nurs 2010; 66(11):2460-2470.

Glassberg KI: Normal and abnormal development of the kidney: A clinician's interpretation of current knowledge. J Urol 2002; 167:2339.

Green E, Ali Z: Flank pain and haematuria. BMJ 2009; 339:b5443.

Heinberg LJ *et al.*: Psychological factors in pelvic/urogenital pain: The influence of site of pain versus sex. Pain 2004; 108(1-2):88.

Ho CH *et al.*: Predictive factors for ureteral double-J-stent-related symptoms: A prospective, multivariate analysis. J Formos Med Assoc 2010; 109(11):848-856.

Hollenbeck BK *et al.*: Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. Cancer 2010; 116(22):5235-5242.

Hori S *et al.*: Long-term outcome of epididymectomy for the management of chronic epididymal pain. J Urol 2009; 182(4):1407-1412.

Kanematsu A *et al.*: Objective patterning of uroflowmetry curves in children with daytime and nighttime wetting. J Urol 2010; 184 (4 Suppl):1674-1679.

Kaye JD, Palmer LS: Characterization and management of voiding dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder. Urology 2010; 76(1):220-224.

Kershen RT *et al.*: Blood flow, pressure and compliance in the male human bladder. J Urol 2002; 168:121.

Khadra MH *et al.*: A prospective analysis of 1930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. J Urol 2000; 163:524.

Kumar P *et al.*: Clinical management of chronic testicular pain. Urol Int 2010; 84(2):125-131.

Kumar A *et al.*: A prospective randomized comparison between early (<48 hours of onset of colicky pain) versus delayed shockwave lithotripsy for symptomatic upper ureteral calculi: A single center experience. J Endourol 2010; 24(12):2059-2066.

Kurowski K: The women with dysuria. Am Fam Physician 1998; 57(9):2155.

Lee YS *et al.*: Most bothersome symptom and symptom specific goal achievement in patients with benign prostatic obstruction: A prospective open label study. J Urol 2011; 185(3):1003-1009.

Lutz MC *et al.*: Cross-sectional associations of urogenital pain and sexual function in a community based cohort of older men: Olmsted County, Minnesota. J Urol 2005; 174:624.

Manger JP *et al.*: Use of renal ultrasound to detect hydronephrosis after ureteroscopy. J Endourol 2009; 23(9):1399-1402.

Mevcha A *et al.*: Diagnosing urological disorders in ageing men. Practitioner 2010; 254(1726):2-3, 25-26, 28-29.

Navanimitkul N, Lojanapiwat B: Efficacy of tamsulosin 0.4 mg/day in relieving double-J stent-related symptoms: A randomized controlled study. J Int Med Res 2010; 38(4):1436-1441.

Nickel JC *et al.*: Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A prospective multicenter clinical trial. J Urol 2001; 165:1539.

Nickel JC *et al.*: The patient with chronic epididymitis: Characterization of an enigmatic syndrome. J Urol 2002; 167:1701.

Nitti VW *et al.*: Lower urinary tract symptoms in young men: Videourodynamic findings and correlation with noninvasive measures. J Urol 2002; 168:135.

Pabon-Ramos W *et al.*: Excretory urography: Trends in clinical use and diagnostic yield. Abdom Imaging 2010; 35(5):607-611.

Paryavi E *et al.*: Acute exertional lumbar paraspinal compartment syndrome. Spine (Phila Pa 1976) 2010; 35(25):E1529-E1533.

Payne C: Urodynamics for the evaluation of painful bladder syndrome/interstitial cystitis. J Urol 2010; 184(1):15-16.

Persaud AC *et al.*: Pediatric urolithiasis: Clinical predictors in the emergency department. Pediatrics 2009; 124(3):888-894.

Quddus MB, Mahmud SM: Testicular torsion: A diagnosis not to be missed. J Pak Med Assoc 2011; 61(4):391-392.

Roehrborn CG: Male lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). Med Clin North Am 2011; 95(1):87-100.

Sea J *et al.*: Review of exercise and the risk of benign prostatic hyperplasia. Phys Sportsmed 2009; 37(4):75-83.

Swithinbank LV *et al.*: The natural history of daytime urinary incontinence in children: A large British cohort. Acta Paediatr 2010; 99(7):1031-1036.

Steinberg PL *et al.*: A standardized pain management protocol improves timeliness of analgesia among emergency department patients with renal colic. Qual Manag Health Care 2011; 20(1):30-36.

Sunela KL *et al.*: Changes in symptoms of renal cell carcinoma over four decades. BJU Int 2010; 106(5):649-653.

Swinn MJ *et al.*: The cause and natural history of isolated urinary retention in young women. J Urol 2002; 167:151.

Wampler SM, Llanes M.: Common scrotal and testicular problems. Prim Care 2010; 37(3):613-626, x.

Weiss JP, Blaivas JG: Nocturia. J Urol 2000; 163:5.

Wik L *et al.*: Exertional paraspinal muscle rhabdomyolysis and compartment syndrome: A cause of back pain not to be missed. Clin Rheumatol 2010; 29(7):803-805.

Wong LM *et al.*: Creation and validation of a visual macroscopic hematuria scale for optimal communication and an objective hematuria index. J Urol 2010; 184(1):231-236.

Wu JN *et al.*: Palliative care in urology. Surg Clin North Am 2011; 91(2):429-444, x.

Exploración física del aparato genitourinario

4

Maxwell V. Meng, MD, MPH; Emil A. Tanagho, MD

Una recolección de antecedentes y una evaluación de síntomas cuidadosas sugieren si está indicada una exploración física limitada o completa, y también ayuda a detectar la selección apropiada de estudios diagnósticos posteriores.

EXPLORACIÓN DE LOS RIÑONES

Inspección

Es posible que resulte difícil palpar una masa visible en el área abdominal superior, si es suave, como en la hidronefrosis. La plenitud en la fosa lumbar puede ser consistente con cáncer o infección perinéfrica. La presencia y persistencia de hendiduras en la piel debidas al descanso sobre sábanas arrugadas sugieren edema de la piel secundario a absceso perinéfrico.

Palpación

Los riñones se encuentran un poco abajo del diafragma y de las costillas inferiores y, por tanto, se encuentran bien protegidos de lesiones. Debido a la posición del hígado, el riñón derecho se encuentra un poco más abajo del izquierdo. Es difícil palpar los riñones en hombres debido a: 1) resistencia del tono muscular abdominal, y 2) una posición más fija que en las mujeres, con ligero movimiento al cambiar de posición o de respiración. En ocasiones puede sentirse la parte inferior del riñón derecho, sobre todo en pacientes delgados, pero por lo general el riñón izquierdo no puede percibirse a menos que esté agrandado o desplazado.

El método más adecuado para la palpación renal consiste en colocar al paciente en posición supina sobre una superficie dura (figura 4.1). El riñón se eleva con una mano en la fosa lumbar (CVA). Con la inspiración profunda, el riñón se mueve hacia abajo; la otra mano se empuja con firmeza y profundidad debajo del margen costal como un esfuerzo por atrapar al riñón. Cuando se tiene éxito, la mano anterior puede palpar el tamaño, la forma y la consistencia del órgano mientras se desplaza de nuevo a su posición normal.

Como opción, el examinador puede palpar el riñón si permanece de pie detrás del paciente sentado. En otras ocasiones, si el paciente está recostado de lado, el riñón superior cae hacia abajo y en sentido medial, con lo que es más accesible a la palpación. Perlman y Williams (1976) describieron un método efectivo para identificar anomalías renales en neonatos. Los dedos se colocan en la fosa lumbar, con el pulgar en sentido anterior y realizando la palpación.

Una masa renal agrandada sugiere hipertrofia compensatoria (si se carece del otro riñón o si es atrófico), hidronefrosis, tumor, quiste o enfermedad poliquística. Sin embargo, una masa en esta área también puede representar un tumor o un bazo retroperitoneal, lesión intestinal (p. ej., tumor, absceso), lesión de la vesícula biliar o quiste pancreático. Los tumores pueden tener la consistencia del tejido normal o ser nodulares, mientras que la hidronefrosis puede ser firme o suave. Los riñones poliquísticos suelen ser nodulares y firmes.

Un riñón infectado es sensible a la palpación, pero la presencia de espasmo muscular marcado puede dificultar esta distinción. Además, este signo no siempre es útil, porque el riñón normal suele mostrar dolor a la palpación.

Aunque el dolor renal puede sentirse de manera difusa en la espalda, el dolor a la palpación suele estar bien localizado, apenas lateral al músculo sacroespinal y debajo de la doceava costilla (es decir, CVA). Los síntomas pueden evidenciarse por palpación o por percusión aguda sobre CVA.

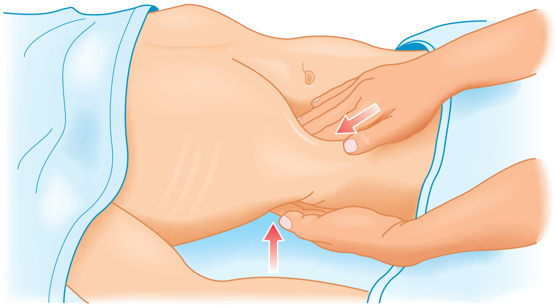
Percusión

En ocasiones, no es posible percibir un riñón agrandado, sobre todo si es suave como en algunos casos de hidronefrosis. Sin embargo, estas masas pueden delimitarse por percusión anterior y posterior, y no puede omitirse esta parte de la exploración.

La percusión no tiene un valor particular en la delimitación de una masa que se agranda (hemorragia progresiva) en el flanco, posterior a traumatismo renal, cuando el dolor a la palpación y el espasmo muscular evitan la palpación.

Transiluminación

La transiluminación puede resultar útil en niños menores de un año que se presentan con una masa suprapúbica o en el flanco. Se requiere un cuarto oscuro junto con una lámpara con cono opaco más allá de la lente. La lente se aplica a los ángulos derechos del abdomen. El cable de fibra óptica, que se emplea para iluminar varios instrumentos ópticos, es una excelente



▲ Figura 4.1. Método de palpación del riñón. La mano posterior levanta el riñón. La mano anterior lo percibe. Entonces el paciente respira hondo; esto causa que el riñón descienda. A medida que el paciente inhala, los dedos de la mano anterior se presionan contra el margen costal. Si el riñón es móvil o está agrandado, puede sentirse entre las dos manos.

fuente de luz fría. Una vejiga distendida o una masa quística se transilumina; una masa sólida, no. Es posible evaluar las masas en el flanco al aplicar la luz en el aspecto posterior.

▶ Diferenciación entre dolor renal y radicular

El dolor radicular suele percibirse en la fosa lumbar y el área subcostal. También puede extenderse a lo largo del uréter y es la causa más común del denominado "dolor de riñón". Es necesario examinar a todos los pacientes que se quejan de dolor en el flanco en busca de evidencia de irritación de la raíz nerviosa. Causas frecuentes son mala postura (escoliosis, cifosis), cambios artríticos en las articulaciones costovertebrales o costotransversas, el golpe de la punta de una costilla sobre un nervio subcostal, la hipertrofia de ligamentos costovertebrales que presionan sobre un nervio y enfermedad de discos intervertebrales (Smith y Raney, 1976). El dolor radicular puede percibirse como una secuela de una incisión en el flanco, donde una costilla está dislocada, causando el choque del nervio costal sobre la orilla del ligamento. El dolor experimentado durante la fase previa a la erupción del herpes zóster, que afecta a cualesquiera de los segmentos entre T11 y L2, puede simular dolor de origen renal.

La radiculitis suele causar hiperestesia del área de la piel inervada por el nervio periférico irritado. Es posible evidenciar esta hipersensitividad al pellizcar o presionar y pinchar la piel y la grasa del abdomen y los flancos. La presión ejercida por el pulgar sobre las articulaciones costovertebrales revela dolor a la palpación en el punto en que emerge el nervio afectado.

▶ Auscultación

La auscultación de las áreas costovertebrales y los cuadrantes abdominales superiores puede revelar un soplo sistólico, a menudo relacionado con estenosis o aneurisma de la arteria renal. Los soplos sobre las arterias femorales llegan a encontrarse en relación con el síndrome de Leriche, que puede causar impotencia.

EXPLORACIÓN DE LA VEJIGA

La vejiga no puede sentirse a menos que esté un poco distendida. En adultos, contiene por lo menos 150 ml de orina, si se le puede percutir. En la retención urinaria aguda o crónica, la vejiga puede alcanzar o incluso rebasar el ombligo, cuando puede verse y aun percibirse su contorno. En la retención crónica, es difícil palpar la vejiga debido a la laxitud de la pared vesical; en este caso, la percusión resulta valiosa.

En lactantes o niños pequeños varones, la palpación de una masa dura y profunda en el centro de la pelvis es compatible con una vejiga engrosada, hipertrofiada secundaria a obstrucción causada por válvulas uretrales posteriores.

Es posible diagnosticar una hernia inguinal deslizante que contiene parte de la pared vesical mediante la compresión de la masa escrotal cuando la vejiga está llena, lo que lleva a distensión adicional.

Se han reportado algunos casos donde un edema marcado de las piernas se ha desarrollado secundario a compresión de los vasos ilíacos por parte de una vejiga distendida. La palpación bimanual (abdominorrectal o abdominovaginal) puede revelar la extensión de un tumor vesical; para tener éxito, debe hacerse bajo anestesia.

EXAMEN DE LOS ÓRGANOS GENITALES MASCULINOS EXTERNOS

▶ Pene

A. Inspección

Si el paciente no está circuncidado, debe retraerse el prepucio. Esto puede revelar un tumor o balanitis como causa de secreción fétida. Si la retracción no es posible debido a fimosis, lo indicado es la corrección quirúrgica (corte dorsal o circuncisión).

La observación de un flujo urinario deficiente es significativa: en neonatos, debe considerarse vejiga neurogénica o presencia de válvulas uretrales posteriores, mientras que en adultos ese hallazgo sugiere estenosis uretral u obstrucción prostática.

Las cicatrices de sífilis sanada pueden ser una pista importante. Una úlcera activa requiere estudio bacteriológico o patológico (p. ej., chancro sifilítico, epitelioma). Las úlceras o vesículas superficiales son compatibles con herpes simple y a menudo el paciente las interpreta como una enfermedad de transmisión sexual grave (como sífilis). Deben someterse a vigilancia las verrugas venéreas.

La fimosis es causa común de manchas de sangre en lactantes varones. En ocasiones, puede ser de tal magnitud que causa hidronefrosis bilateral avanzada.

Es necesario conocer la posición del meato. Puede localizarse en sentido proximal a la punta del glande, en la superficie dorsal (epispadias) o ventral (hipospadias). En cualquier caso, es propenso a curvatura anormal del pene en la dirección del meato desplazado.

Un micropene o macropene puede observarse durante la exploración del pene. En el neonato, la presencia de hipospadias y testículos bilaterales no descendidos debe aumentar la posibilidad de un trastorno intersexual.

B. Palpación

La palpación de la superficie dorsal del falo puede revelar una placa fibrosa que afecta a la túnica albugínea que cubre los cuerpos cavernosos, típica de la enfermedad de Peyronie. Las áreas dolorosas a la palpación de induración percibidas a lo largo de la uretra pueden representar periuretritis secundaria a estenosis uretral.

C. Secreción uretral

La secreción uretral es la molestia más común de referencia relacionada con los órganos sexuales masculinos. El pus gonocócico suele ser profuso, grueso y amarillo o café grisáceo. Las secreciones que no son gonorreicas pueden tener un aspecto similar, pero a menudo son delgadas, mucoides y escasas. Aunque debe descartarse la gonorrea como causa de secreción uretral, un porcentaje significativo de casos es causado por clamidia. También debe examinarse a los pacientes con secreción uretral en busca de otras enfermedades de transmisión sexual, porque no es poco común la infección múltiple.

La secreción hemorrágica sugiere la posibilidad de un cuerpo extraño en la uretra, estenosis uretral o tumor.

Siempre debe buscarse secreción uretral antes de que se pida al paciente que orine.

▶ Escroto

El edema angioneurótico y las infecciones y la inflamación de la piel del escroto no son comunes. En ocasiones se observan pequeños quistes sebáceos, mientras que los tumores cancerosos son raros. El escroto es bífido cuando está presente hipospadias escrotal media o perineal.

La elefantiasis del escroto es causada por la obstrucción del drenado linfático y endémico en los trópicos debido a filariosis. El linfedema genital también puede deberse a extirpación radical de los ganglios linfáticos de las áreas inguinal y femoral; en este caso, se ve afectada la piel del pene. Son comunes pequeños hemangiomas de la piel y pueden sangrar de manera espontánea.

El ultrasonido escrotal es un auxiliar útil para evaluar el contenido escrotal.

▶ Testículos

Cada testículo debe palparse de manera cuidadosa con los dedos de ambas manos. Un área dura en el propio testículo debe considerarse como un tumor canceroso hasta que se pruebe lo contrario. De manera rutinaria, debe hacerse la transiluminación de las masas escrotales. Con el paciente en un cuarto oscuro, se coloca una lámpara o una luz de fibra óptica contra el saco escrotal, en sentido posterior. Un hidrocele causa que la masa intraescrotal se ilumine con un color rojo; por el contrario, la luz no atraviesa un tumor sólido. Los tumores suelen ser lisos pero en ocasiones son nodulares y los testículos pueden mostrar un peso anormal. Un testículo reemplazado por un tumor o dañado por goma sifilítica es insensible a la presión, y se carece de una sensación de enfermedad. Casi 10% de los tumores están relacionados con hidrocele secundario que puede necesitar aspiración antes de que se realice la palpación definitiva.

Es posible que los testículos estén ausentes del escroto, y esto puede ser temporal (testículos retractiles fisiológicos) o criptoorquídea verdadera. La palpación de la ingle puede revelar la presencia del órgano.

El testículo atrófico (orquidopexia posquirúrgica, orquitis parotídica o torsión del cordón espermático) puede ser laxo y, en ocasiones, hipersensitivo, pero suele ser firme e hiposensitivo. Aunque la espermatogénesis puede estar ausente, la función androgénica se mantiene de manera ocasional.

▶ Epidídimo

En unas ocasiones, el epidídimo está muy unido a la superficie posterior del testículo y, en otras, está libre de él. El epidídimo debe palparse con cuidado para conocer su tamaño y ver si hay induración, lo que indica infección, porque los tumores primarios son muy raros.

En la etapa aguda de la epididimitis, el testículo y el epidídimo son indistinguibles mediante palpación; es posible que ambos estén adheridos al escroto, que suele ser rojo y demasiado sensitivo a la palpación. Con pocas excepciones, el organismo infeccioso es *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* o *Escherichia coli*.

La induración indolora crónica sugiere tuberculosis o esquistosomiasis, aunque también es posible la epididimitis crónica no específica. Otros signos de tuberculosis genitourinaria son piuria estéril, vesícula seminal engrosada, próstata nodular y conductos deferentes “arosariados”.

▶ Cordón espermático y conducto deferente

Una inflamación del cordón espermático puede ser quística (p. ej., hidrocele o hernia) o sólida (p. ej., tumor de tejido conjuntivo), aunque la última es rara. El lipoma en la fascia de revestimiento puede simular una hernia. La inflamación y la induración difusas del cordón se ven en la funiculitis filarial.

La palpación cuidadosa del conducto deferente puede revelar engrosamiento (p. ej., infección crónica), agrandamientos fusiformes (“arosariados” causados por tuberculosis), o aun ausencia del conducto. El último hallazgo es importante en hombres infértiles y puede relacionarse con fibrosis quística o anormalidad de conducto de Wolff ipsilateral (p. ej., agénesis renal).

Cuando un paciente varón se pone de pie, puede observarse una masa de venas dilatadas (varicocele) detrás y arriba del testículo. El grado de dilatación disminuye con el decúbito y puede aumentar con la maniobra de Valsalva. La principal secuela posible del varicocele es la infertilidad (consultar el capítulo 42).

Túnica y anexos testiculares

Los hidroceles suelen ser quísticos pero en ocasiones están tan tensos que simulan tumores sólidos; la transiluminación confirma el diagnóstico. El líquido puede acumularse secundario a epididimitis tuberculosa, traumatismo o tumor testicular. La última es una posibilidad definida si el hidrocele aparece de manera espontánea entre la edad de 18 y 35 años. Debe aspirarse para permitir la palpación cuidadosa de estructuras inferiores, o sondearse aún más mediante ultrasonografía.

Los hidroceles suelen rodear por completo al testículo. Las masas quísticas que están separadas del polo superior del testículo, pero que se encuentran en esa región, suelen ser espermatoceles. La aspiración revela el líquido delgado y lechoso típico, que contiene esperma.

EXAMEN DE LOS ÓRGANOS GENITALES FEMENINOS

Exploración vaginal

Las enfermedades del aparato genital femenino pueden afectar de modo secundario a los órganos urinarios, por lo que resulta esencial una exploración ginecológica completa, que el médico varón debe realizar en presencia de una enfermera o una profesional del cuidado de la salud. Entre los trastornos que suelen estar relacionados se incluyen uretrocistitis secundaria a diverticulitis o cervicitis uretral, pielonefritis durante el embarazo y obstrucción ureteral debido a nódulos metastásicos de cáncer cervical.

A. Inspección

En neonatos y niñas, debe inspeccionarse el vestíbulo vaginal en busca de una sola apertura (seno urogenital común), fusión labial, clítoris dividido y falta de fusión del frenillo anterior de los labios de la vulva (epispadias) o clítoris hipertrofiado y escrotalización de los labios mayores (síndrome adrenogenital).

El meato urinario puede revelar enrojecimiento, dolor a la palpación, lesión frágil (carúnculo uretral) o un labio posterior enrojecido, con eversión, que suele verse con la uretritis y vaginitis seniles. La biopsia está indicada si no puede descartarse tumor canceroso. El diagnóstico de vaginitis y uretritis senil se establece al teñir un frotis del epitelio vaginal con solución de Lugol. Las células que carecen de glucógeno (hipoestrogenismo) no absorben la tinción, mientras que las células normales sí lo hacen.

Es posible observar varias úlceras pequeñas y dolorosas o lesiones tipo ampollas, que suelen representar infección por herpes tipo 2 y que pueden acarrear secuelas graves.

Deben hacerse frotis y cultivos de secreciones uretrales o vaginales. Es fácil identificar a los gonococos; el cultivo de clamidias requiere técnicas muy pocas veces disponibles para el médico.

La presencia de esquenitis y bartolinitis puede revelar la fuente de uretritis o cistitis permanente. Debe observarse si hay trastornos de la pared vaginal. El uretrocele y cistocele que suelen encontrarse con la incontinencia por estrés, pueden relacionarse con orina residual y llevan a infección persistente de la vejiga. Una protuberancia en la pared vaginal anterior puede representar un divertículo uretral. Debe inspeccionarse el cuello uterino en busca de cáncer o infección. Tal vez esté indicado tomar muestra de biopsia o realizar la prueba de Papanicolaou.

B. Palpación

En ocasiones, la uretra, la base de la vejiga y los uréteres inferiores pueden ser dolorosos a la palpación, pero es poco lo que se puede deducir de este hallazgo. La induración de la uretra o el área del trígono, o una masa que abarca ambas, puede ser una pista de un tumor existente. Una masa suave puede ser un divertículo uretral, y la presión puede causar la expulsión de pus de la uretra. Un cálculo en la parte inferior del uréter puede ser palpable. Evidencia de agrandamiento del útero (p. ej., embarazo, mioma) o enfermedades inflamatorias del colon o anexos puede proporcionar una pista de la causa de los síntomas urinarios (p. ej., compresión del uréter por un tumor ovárico, endometriosis, o diverticulitis del colon sigmoide adherido a la vejiga).

El carcinoma del cuello uterino puede invadir la base de la vejiga, causando irritabilidad vesical o hematuria; la metástasis a los ganglios linfáticos puede comprimir los uréteres.

La exploración rectal puede proporcionar información adicional y es la ruta obvia de exploración en niñas y mujeres vírgenes.

EXPLORACIÓN RECTAL EN HOMBRES

Esfínter y parte inferior del recto

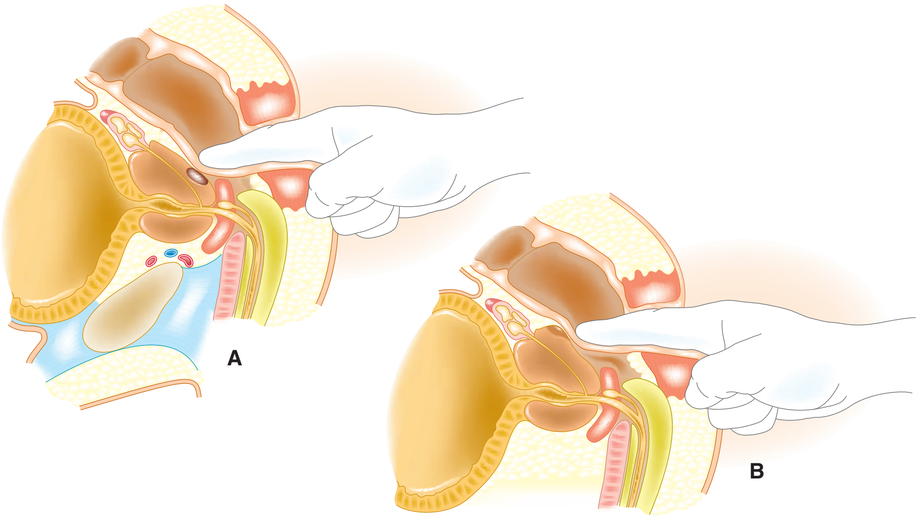
Es importante estimar el tono del esfínter. La laxitud del músculo sugiere cambios similares en el esfínter urinario y el detrusor y la posibilidad de que haya enfermedad neurogénica; lo mismo es cierto para el esfínter anal espástico. Además de la exploración prostática digital, el examinador debe palpar toda la parte inferior del recto para descartar estenosis, hemorroides internas, criptitis, fístula rectal, pólipos mucosos y cáncer rectal, La prueba de la sensitividad perianal es obligatoria.

Próstata

Antes de la exploración rectal debe recolectarse una muestra de orina para un análisis rutinario. Esto es importante, porque el masaje de la próstata, o aun la palpación en ocasiones fuerza la secreción prostática en la parte posterior de la uretra. Si esta secreción contiene pus, una muestra de orina expulsada después de la exploración rectal queda contaminada.

A. Tamaño

La próstata promedio mide 4 cm de ancho y de largo. A medida que la glándula se agranda, el surco lateral se vuelve más



▲ **Figura 4.2.** Diagnóstico diferencial de nódulos prostáticos. ***A:*** área inflamatoria elevada arriba de la superficie de la glándula; la induración disminuye de manera gradual hacia su periferia. ***B:*** los nódulos no están elevados; hay un cambio abrupto de consistencia en sus orillas.

profundo y el surco medio se oblitera. La importancia clínica de la hiperplasia prostática se mide por la gravedad de los síntomas y la cantidad de orina residual en lugar del tamaño de la glándula a la palpación. La próstata puede tener un tamaño y una consistencia normales a la exploración en un paciente con retención urinaria aguda o molestias de obstrucción urinaria grave.

B. Consistencia

Por lo general, la consistencia de la glándula es similar a la de la eminencia tenar contraída del pulgar (con éste opuesto por completo al meñique) y tiene consistencia de hule. Puede ser pastosa si está congestionada (debido a la falta de relaciones sexuales o de infección crónica con drenado deficiente), indurada (debido a infección crónica con o sin cálculos) o dura como piedra (debido a carcinoma avanzado).

La dificultad recae en la diferenciación de áreas firmes en la próstata: fibrosis de infección no específica, prostatitis granulomatosa, nodularidad de tuberculosis o áreas firmes debidas a cálculos prostáticos o cáncer en etapa temprana. Por lo general, los nódulos causados por infección se elevan por arriba de la superficie de la glándula. En sus extremos, la induración se desvanece poco a poco a la suavidad normal del tejido circundante. Por el contrario, la lesión sospechosa en casos de cáncer de próstata no suele elevarse; en cambio, es dura y tiene un borde bien delimitado (es decir, hay un cambio abrupto en la consistencia en el mismo plano). Tiende a surgir en el surco lateral (figura 4.2).

Aun el médico más experimentado puede tener problemas para diferenciar el cáncer de otros trastornos. La concentración sérica de antígeno prostático específico (PSA) puede resultar de ayuda si es elevada y en la actualidad es el método de diagnóstico de cáncer de próstata más común (etapa clínica T1c). La biopsia guiada por ultrasonido transrectal de la próstata puede ser diagnóstica. Evidencia reciente sugiere que la exploración rectal después de prostatectomía es innecesaria cuando el PSA no es detectable, porque no se ha identificado cáncer local recurrente en ausencia de un PSA elevado.

C. Movilidad

La movilidad de la glándula es variable. En ocasiones, tiene gran movilidad mientras que en otras tiene muy poca. En el caso de carcinoma avanzado, está fija debido a la extensión local a través de la cápsula. En adultos, la próstata debe masajearse de manera rutinaria y debe examinarse al microscopio su secreción. Sin embargo, debe evitarse el masaje prostático en presencia de secreción uretral aguda, prostatitis aguda o prostatocistitis aguda; en hombres cerca de la etapa de retención urinaria completa (porque puede precipitar la retención completa); o en hombres que sufren cáncer obvio de la glándula.

D. Masaje y frotis prostático

Es posible obtener cantidades copiosas de secreción de algunas próstatas y poca o ninguna de otras. La cantidad obtenida depende en alguna medida del vigor con que se realiza el masaje. Si no se obtiene secreción, debe pedirse al paciente que orine unas cuantas gotas de orina, porque contienen secreción adecuada. La exploración al microscopio de la secreción se hace bajo una ampliación reducida. La secreción normal contiene cuantiosos cuerpos de lecitina, que cuentan con propiedades refractarias como los eritrocitos, pero que son mucho más pequeños. Sólo está presente algún leucocito ocasional. Unas cuantas células epiteliales y, en pocos casos, se ven cuerpos amiláceos. Es posible que haya espermatozoides presentes, pero su ausencia carece de significado.

La presencia de grandes cantidades de leucocitos o grupos de éstos sugiere prostatitis. Las tinciones suelen carecer de utilidad porque es difícil fijar el material en la placa; aunque la fijación y la tinción sean adecuadas, por lo general no se encuentran bacterias piogénicas. Los organismos acidorresistentes suelen encontrarse mediante métodos de tinción.

En ocasiones, tal vez sea necesario obtener cultivos de secreción prostática con el fin de mostrar microorganismos no específicos, bacilos de tuberculosis, gonococos o clamidia. Después de una limpieza completa de la glándula y el vaciado de la vejiga para limpiar la uretra con medios mecánicos, se masajea la próstata. Se recolectan gotas de secreción con una sonda estéril de medio de cultivo apropiado.

▶ Vesículas seminales

Debe intentarse la palpación de las vesículas seminales. Están situadas debajo de la base de la vejiga y divergen de abajo hacia arriba (ver la figura 1.8). Por lo general, no es posible palpar las vesículas seminales normales, pero pueden parecer quísticas cuando se distienden en exceso. En la presencia de infección crónica (sobre todo tuberculosis o esquistosomiasis) o en relación con carcinoma avanzado de la próstata, pueden estar induradas. La separación de las vesículas seminales debe hacerse en relación con el masaje prostático, porque las vesículas suelen infectarse cuando existe prostatitis. Los tumores primarios de las vesículas son muy raros. Es posible percibir una masa quística en muy contadas ocasiones sobre la próstata o un poco arriba de ella. Tal vez esto represente un quiste del conducto de Müller o el utrículo; el último suele relacionarse con hipospadias grave.

▶ Ganglios linfáticos

Debe recordarse que la linfadenopatía suele presentarse en una etapa temprana del síndrome de inmunodeficiencia humana (consultar el capítulo 15).

A. Ganglios linfáticos inguinales y subinguinales

Con lesiones inflamatorias de la piel del pene y el escroto o la vulva, pueden verse afectados los ganglios linfáticos inguinales y subinguinales. Entre este tipo de trastornos se incluyen chancroide, chancro sifilítico, linfogranuloma venéreo y, en ocasiones, gonorrea.

Los tumores cancerosos (carcinoma epidermoide) que afectan al pene, el glande, la piel del escroto o, en mujeres, a la uretra distal forman metástasis en los ganglios inguinales y subinguinales. Los tumores testiculares no se extienden a esos nodos a menos que hayan invadido la piel del escroto o que se haya sometido antes al paciente a orquidopexia.

B. Otros ganglios linfáticos

Los tumores de testículos y próstata pueden afectar los ganglios supraclaviculares (ganglio de Virchow o Troisier). Los de la vejiga y la próstata suelen hacer metástasis en los ganglios ilíacos interno y externo, y en los preaórticos, aunque en raras ocasiones tienen las dimensiones suficientes para ser palpables. Las masas abdominales que se encuentran cerca de la línea media en hombres jóvenes deben sugerir metástasis por cáncer testicular; el crecimiento primario puede ser mínimo y estar oculto en la sustancia de lo que aparenta ser un testículo normal.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

Una cuidadosa revisión neurológica puede descubrir problemas sensitivos o motores que son responsables de orina residual o incontinencia. Debido a que la vejiga y el esfínter están inervados por los segundos y cuartos segmentos sacros, se puede obtener información al probar el tono del esfínter anal, evaluando la sensitividad de la piel perianal y probando el tendón de Aquiles y los reflejos bulbocavernosos. Estos últimos se desencadenan al colocar un dedo en el recto y frotar el glande del pene o el clítoris, o al agitar una sonda de Foley permanente. El reflejo normal afecta la contracción del esfínter anal y los músculos bulbocavernosos como respuesta a estas maniobras.

Es aconsejable, sobre todo en niños, buscar un hoyuelo sobre el área lumbosacra. Se debe palpar el sacro para tener la seguridad de que está presente y de que tiene una conformación normal. La agénesia sacra o el desarrollo parcial es compatible con déficits de S2 a S4. Si los hallazgos tienen un aspecto anormal, lo indicado es una exploración radiográfica.

BIBLIOGRAFÍA

Exploración de los riñones

Lowe LH *et al.*: Pediatric renal masses: Wilms tumor and beyond. Radiographics 2000; 20:1585. [PMID: 11112813]

Mofenson HC, Greensher J: Transillumination of the abdomen in infants. Am J Dis Child 1968; 115:428. [PMID: 5642347]

Perlman M, Williams J: Detection of renal anomalies by abdominal palpation in newborn infants. Br Med J 1976; 3:347. [PMID: 947418]

Smith DR, Raney FL Jr: Radiculitis distress as a mimic of renal pain. J Urol 1976; 116:269. [PMID: 957487]

Órganos genitales externos en hombres

Bemelmans BL *et al.*: Penile sensory disorders in erectile dysfunction: Results of a comprehensive neuro-urophysiological diagnostic evaluation in 123 patients. J Urol 1991; 146:777. [PMID: 1875492]

Galejs LE: Diagnosis and treatment of the acute scrotum. Am Fam Physician 1999; 59:817. [PMID: 10068706]

Hanson P *et al.*: Sacral reflex latencies in tethered cord syndrome. Am J Phys Med Rehabil 1993; 72:39. [PMID: 8431266]

Horstman WG: Scrotal imaging. Urol Clin North Am 1997; 24:653. [PMID: 9275983]

Lavoipierre AM: Ultrasound of the prostate and testicles. World J Surg 2000; 24:198. [PMID: 10633147]

Kolettis PN *et al.*: Clinical and genetic features of patients with congenital unilateral absence of the vas deferens. Urology 2002; 60:1073. [PMID: 12475673]

Lavoisier P *et al.*: Bulbocavernosus reflex: Its validity as a diagnostic test of neurogenic impotence. J Urol 1989; 141:311. [PMID: 2913351]

Leissner J *et al.*: The undescended testis: Considerations and impact on fertility. BJU Int 1999; 83:885. [PMID: 10368225]

Marcozzi D, Suner S: The nontraumatic, acute scrotum. Emerg Med Clin North Am 2001; 19:547. [PMID: 11554275]

Sherrard J, Barlow D: Gonorrhoea in men: Clinical and diagnostic aspects. Genitourin Med 1996; 72:422. [PMID: 9038638]

Wolf CK *et al.*: The undescended testicle. Compr Ther 2001; 27:11. [PMID: 11280851]

Órganos genitales externos en mujeres

Edmonds DK: Congenital malformations of the genital tract. Obstet Gynecol Clin North Am 2000; 27:49. [PMID: 10693182]

Redman JF: Techniques of genital examination and bladder catheterization in female children. Urol Clin North Am 1990; 17:1. [PMID: 2305501]

Próstata

Carroll P *et al.*: Prostate-specific antigen best practice policy—part II: Prostate cancer staging and post-treatment follow-up. Urology 2001; 57:225. [PMID: 11182325]

Grossfeld GD, Coakley FV: Benign prostatic hyperplasia: Clinical overview and value of diagnostic imaging. Radiol Clin North Am 2000; 38:31. [PMID: 10664665]

Lummus WE, Thompson I: Prostatitis. Emerg Med Clin North Am 2001; 19:691. [PMID: 11554282]

Nickel JC: The Pre and Post Massage Test (PPMT): A simple screen for prostatitis. Tech Urol 1997; 3:38. [PMID: 9170224]

Obek C *et al.*: Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. J Urol 1999; 161:494. [PMID: 9915434]

Pound CR *et al.*: Digital rectal examination and imaging studies are unnecessary in men with undetectable prostate specific antigen following radical prostatectomy. J Urol 1999; 162:1337. [PMID: 10492192]

Exploración neurológica

Cardenas DD *et al.*: Lower urinary changes over time in suprasacral spinal cord injury. Paraplegia 1995; 33:326. [PMID: 7644258]

Vodusek DB: Electromyogram, evoked sensory and motor potentials in neurourology. Neurophysiol Clin 1997; 27:204. [PMID: 9260161]

5

Análisis urológicos de laboratorio

Sima P. Porten, MD, MPH; Kirsten L. Greene, MD, MS*

El análisis de muestras de orina, sangre y secreciones o exudados genitourinarios dirigen la exploración urológica posterior y a menudo permiten establecer un diagnóstico. Como casi 20% de los pacientes que visitan el consultorio de un médico general tienen un problema urológico, es importante que el médico tenga un amplio conocimiento de los métodos de laboratorio disponibles para analizar muestras apropiadas. El uso juicioso de estas pruebas permite la determinación rápida, exacta y económica del probable diagnóstico y orienta el tratamiento de pacientes con trastornos urológicos.

ANÁLISIS DE ORINA

El análisis de orina es una de las pruebas urológicas más importante y útil, pero con demasiada frecuencia se omiten los detalles necesarios y se pasa por alto o se malinterpreta información significativa. Las razones para un análisis de orina inadecuado son: 1) recolección inapropiada; 2) falla al examinar la muestra de inmediato; 3) revisión incompleta (p. ej., casi ningún laboratorio realiza un análisis microscópico a menos que el proveedor lo solicite de manera específica); 4) inexperiencia del examinador, y 5) apreciación inadecuada de la importancia de los hallazgos.

Sigue siendo causa de debate la necesidad de un análisis de orina de rutina para detección en individuos asintomáticos, admitidos en un hospital o sometidos a cirugía electiva. Cuantiosos estudios indican que en esas situaciones no es necesario ese análisis (Godbole y Johnstone, 2004). Sin embargo, a los pacientes que se presentan con síntomas o signos en las vías urinarias se les debe someter a análisis de orina. Los estudios también indican que, si los análisis de orina macroscópicos (tira reactiva) son normales, no es necesario el análisis microscópico. Si el paciente tiene signos o síntomas que sugieren enfermedad urológica o la tira reactiva es positiva para proteínas, hem, esterasa leucocitaria o nitritos, debe realizarse un análisis completo de orina, incluido un examen microscópico del sedimento (Simerville, *et al.*, 2005).

▶ Recolección de la orina

A. Momento de la recolección

Es mejor examinar la orina que se ha obtenido de manera apropiada en el consultorio. La primera orina de la mañana es útil para la prueba cualitativa en pacientes con posible proteinuria ortostática y para la evaluación de gravedad específica como prueba de la función renal en pacientes con neuropatía mínima debida a diabetes o drepanocitosis o en quienes se sospecha diabetes insípida. La evaluación de muestras secuenciales puede ser necesaria para volver evidentes las variaciones que suelen encontrarse. Las muestras de orina que se obtienen en cuanto el paciente ha comido o que se ha dejado sedimentar por unas cuantas horas se vuelve alcalina y, por tanto, puede contener eritrocitos sometidos a lisis, cilindros desintegrados o bacterias que se multiplican con rapidez; por tanto, es más confiable una muestra recién obtenida pocas horas después de que el paciente ha comido y examinada antes de una hora después de orinar. El estado de hidratación del paciente puede alterar la concentración de constituyentes de la orina. La recolección oportuna de la orina puede ser necesaria para la evaluación definitiva de la función renal o proteinuria.

B. Método de recolección

La recolección apropiada de la muestra es muy importante cuando el paciente tiene hematuria o proteinuria, o cuando se le está evaluando en busca de infección de las vías urinarias. El análisis de una muestra de orina recolectada de manera secuencial durante la micción en varios contenedores puede ayudar a identificar el sitio de origen de la hematuria o la infección de vías urinarias. Para reunir datos consistentes y significativos de un análisis de orina, debe recolectarse mediante un método uniforme en el consultorio del médico o en el laboratorio. La muestra debe obtenerse antes de una exploración genital o rectal para evitar la contaminación con las secreciones del orificio vaginal o la próstata. La orina obtenida de un condón, una sonda crónica o una bolsa de drenaje del conducto intestinal *no* es una muestra apropiada para el análisis de orina.

---

*Escrito originalmente por Karl J. Kreder Jr., MD, y Richard D. Williams, MD.

1. Hombres: suele ser sencillo recolectar una muestra del chorro intermedio orinado de manera limpia en hombres. Las instrucciones de rutina pueden imprimirse en una hoja que se da al paciente o que se coloca en la pared del baño. El procedimiento debe incluir: 1) retracción del prepucio (una fuente común de contaminación de la muestra) y limpieza del meato con cloruro de bencildimetilalquilamonio o hexaclorofeno; 2) expulsión de la primera parte del chorro (15 a 30 ml) sin recolectar, y 3) recolección de la siguiente parte media del chorro (de 50 a 100 ml) en un contenedor estéril para muestras, que se tapa de inmediato. Una parte de la muestra se prepara cuanto antes para revisión macro y microscópica, y el resto se guarda en un contenedor estéril para cultivo posterior, si es necesario.

Con el método de recolección de la parte media del chorro orinada de manera limpia, la probabilidad de que la muestra esté contaminada por secreciones del meato o la uretra es muy reducida, aunque no se elimina por completo. En adultos, en muy pocas ocasiones es necesario recolectar la orina mediante sonda, cuando hay retención urinaria.

2. Mujeres: el mejor método para recolectar una muestra limpia de la parte intermedia del chorro de una mujer es la siguiente: 1) se coloca a la paciente en la mesa de exploración en posición de litotomía; 2) se limpian la vulva y el meato uretral con bencildimetilalquilamonio o hexaclorofeno; 3) se separan los labios, y 4) se instruye a la paciente para que inicie la micción en un contenedor que se mantiene cerca de la vulva. Después de que se han orinado los primeros 10 a 20 ml de orina, se recolectan los siguientes 50 a 100 ml en un contenedor estéril que se tapa de inmediato. Debido a que esta técnica requiere un esfuerzo considerable, es aceptable hacer que la paciente proporcione una muestra en un contenedor no esterilizado en el baño del consultorio. Si los resultados del análisis de orina son normales, no se requieren estudios adicionales; si son anormales, debe obtenerse una muestra de orina mediante la técnica más exacta. En cualquier caso, la muestra debe prepararse para la revisión inmediata.

Si no se logra obtener una muestra satisfactoria mediante el método descrito, no debe dudarse en obtenerla por sonda para eliminar fuentes no vaginales de constituyentes anormales de la orina.

3. Niños: la orina que sólo es para análisis y no para cultivos bacterianos, puede obtenerse de niños y niñas al cubrir el meato uretral limpio con una bolsa de plástico; una muestra de orina para cultivo puede requerir sonda o aspiración suprapúbica con aguja. En niñas, lo apropiado es el uso de una pequeña sonda unida a un tubo con centrifugación, pero en niños *no* se debe usar sonda de manera rutinaria. A menudo es mejor en ambos géneros proceder con la aspiración suprapúbica con aguja. Esto es más fácil si se ha hidratado antes el paciente, de modo que la vejiga esté llena. La aspiración suprapúbica con aguja se realiza de la siguiente manera: 1) se limpia el área suprapúbica con una esponja con alcohol; 2) con una pequeña cantidad de anestésico local, se eleva una pápula intradérmica en la línea media 1 a 2 cm arriba del pubis (la vejiga se encuentra justo abajo del pubis en niños pequeños); 3) se adjunta una jeringa de 10 ml a una aguja de calibre 22. La aguja se inserta de manera perpendicular a través de la pápula abdominal en la pared vesical, manteniendo una succión suave con la jeringa para que la orina se aspire en cuanto se penetre la vejiga.

Exploración macroscópica

La revisión a simple vista de la orina a menudo proporciona una pista cuando el diagnóstico es difícil.

A. Color y aspecto

A menudo, la orina tiene algún color que evidencia el uso de fármacos: la fenazopiridina hace que la orina sea de color anaranjado; la rifampicina la vuelve amarillenta anaranjada; la nitrofurantoína, café; y la L-dopa, α-metildopa y el metronidazol, café rojiza. La orina roja no siempre es evidencia de hematuria. Una coloración rojiza no relacionada con eritrocitos intactos en la orina puede deberse a excreción de betacianina después de la ingestión de betabel, de la fenolftaleína de laxantes, de colorantes vegetales, de la excreción de urato concentrado, de mioglobinuria debida a traumatismo muscular importante o después de hemólisis. Además, la bacteria *Serratia marcescens* puede causar el síndrome del "pañal rojo". Sin embargo, cada vez que se vea orina roja, debe descartarse la hematuria mediante análisis microscópico. Suele considerarse que la orina turbia representa piuria, pero con más frecuencia la turbiedad se debe a grandes cantidades de fosfatos amorfos, que desaparecen con la adición de ácido, o a uratos, que se disuelven con el uso de bases. Muy pocas veces el olor de la orina tiene una importancia clínica.

B. Densidad específica

La densidad específica de la orina (normal, 1.003 a 1.030) suele ser importante para fines de diagnóstico: en los pacientes con traumatismo intracraneal puede ser baja debido a la falta de hormona antidiurética (vasopresina); en los pacientes con diabetes insípida primaria es <1.010 aún después de la deshidratación de la noche; en pacientes con extenso daño tubular renal agudo, es 1.010 de manera consistente (parecido a la densidad específica del plasma); y una densidad específica baja puede ser un signo temprano de daño renal debido a trastornos como drepanocitosis. La densidad específica de la orina es la prueba más simple e inmediata para evaluar la hidratación en pacientes posquirúrgicos. La densidad específica de la orina puede afectar los resultados de otras pruebas de orina: con la orina diluida, una prueba de embarazo puede arrojar un falso negativo; con la orina concentrada, pueden presentarse falsos positivos de proteínas en tiras reactivas, que no se confirman en pruebas cuantitativas. La densidad específica de la orina puede arrojar resultados elevados falsos por la presencia de glucosa, proteínas, sustitutos artificiales del plasma o medios de contraste intravenosos.

Los estudios de las tiras reactivas específicas de la densidad (método basado en la alteración iónica de una solución de varios electrólitos) son un método rápido, confiable y que no se ve afectado por cantidades elevadas de glucosa o medio de contraste; sin embargo, el pH alcalino puede presentar un resultado falso bajo (0.005 por unidad de pH > 7.0). En el entorno de rutina del consultorio, estas tiras son tan confiables como los métodos del hidrómetro o el refractómetro.

C. Pruebas químicas

Las tiras reactivas impregnadas con sustancias químicas son confiables y han simplificado en gran medida los análisis de orina de rutina. Sin embargo, debe vigilarse de manera continua que se aplique un control de calidad estandarizado a los reactivos. Las tiras reactivas sólo son confiables cuando no están caducadas y cuando se usan con orina a la *temperatura ambiente*.

1. pH: el pH de la orina es importante en unas cuantas situaciones clínicas específicas. Los pacientes con cálculos de ácido úrico en muy pocas ocasiones tienen un pH urinario > 6.5 (el ácido úrico es soluble en orina alcalina). Los pacientes con cálculos de calcio, nefrocalcinosis, o ambos, pueden presentar acidosis tubular renal y tal vez no logren acidificar el pH de la orina < 6.0. Con infecciones de las vías urinarias causadas por organismos que desdoblan la urea (con mayor frecuencia de la especie *Proteus*), el pH de la orina tiende a ser > 7.0. Debe ponerse énfasis de nuevo en que la orina obtenida antes de un periodo de dos horas después de una comida abundante o que se deja reposar a temperatura ambiente durante varias horas tiende a ser alcalina. El papel indicador de la mayor parte de las tiras reactivas es muy exacto; sin embargo, en ocasiones es necesaria una confirmación con un medidor de pH.

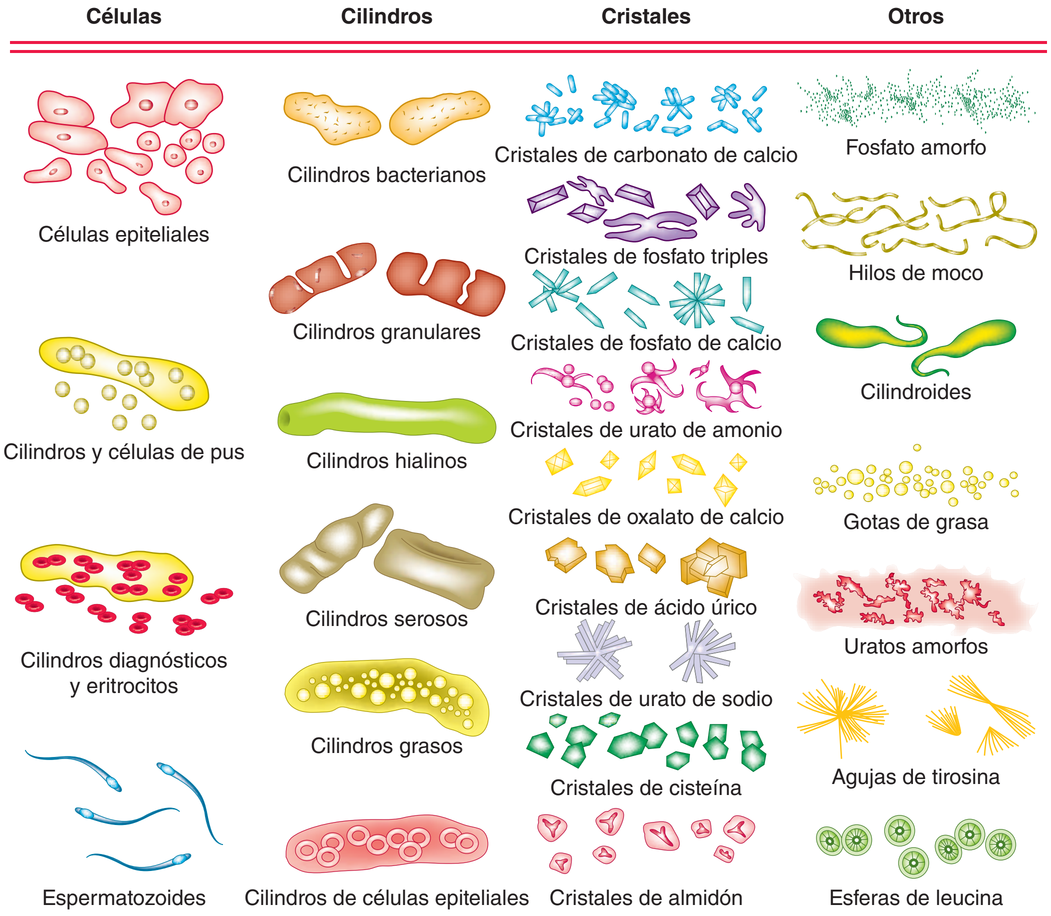
2. Proteínas: es posible usar tiras reactivas que contienen azul de bromofenol para determinar la presencia de > 10 mg/dl de proteínas en la orina, pero la proteinuria persistente detectada de esta manera requiere una prueba cuantitativa de proteínas para confirmación. Las tiras reactivas miden sobre todo albúmina y no son sensibles a proteínas de Bence-Jones (inmunoglobulinas). La orina concentrada puede dar un falso positivo, al igual que la que contiene cuantiosos leucocitos (glóbulos blancos) o secreciones vaginales con abundantes células epiteliales. La proteinuria ortostática puede mostrarse al detectar concentraciones elevadas de proteínas en una muestra de orina obtenida después de que el paciente ha permanecido de pie durante varias horas, mientras que algunas concentraciones normales se encontraron antes de la ambulación. La fiebre prolongada y el ejercicio físico excesivo también son causas comunes de proteinuria temporal.

Las concentraciones de proteínas elevadas de manera persistente en la orina (>150 mg/24 h) pueden indicar una enfermedad significativa. Por tanto, se necesitan pruebas cuantitativas de proteínas, estudios electroforéticos de la orina, o ambos, para determinar el tipo específico de proteína presente.

3. Glucosa: las pruebas de oxidasa–peroxidasa de glucosa que se usan en tiras reactivas son muy exactas y específicas para glucosa en la orina. Es posible que se obtengan falsos positivos cuando los pacientes han ingerido grandes dosis de aspirina, ácido ascórbico o cefalosporinas. Un paciente ocasional puede tener una concentración de glucosa en sangre inferior a 180 mg/dl y aún presentar una glucosuria significativa; esto indica un umbral renal bajo de excreción de glucosa. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con lectura positiva tienen diabetes.

4. Hemoglobina: la prueba con tira reactiva para hemoglobina no es específica para eritrocitos y sólo debe usarse para *detectar* hematuria; el análisis microscópico del sedimento urinario se usa para confirmación. La hemoglobina o mioglobina libre en la orina puede dar una lectura positiva; el ácido ascórbico en la orina puede inhibir la reacción de la tira reactiva y dar un falso negativo. Debe tenerse presente que la orina diluida (< 1.008) somete a lisis a los eritrocitos y, por tanto, proporciona una lectura de tira reactiva positiva para hemoglobina pero no hay eritrocitos visibles en el análisis bajo el microscopio.

5. Bacterias y leucocitos: las tiras de prueba para determinar el número de bacterias (nitritos) o leucocitos (esterasa leucocitaria) como predictores de bacteriuria son tan exactas como el análisis de sedimento bajo el microscopio en estudios que usan cultivos cuantitativos de orina como estándar. La prueba de nitrito reductasa depende de la conversión de nitratos en nitritos. Muchas de las bacterias responsables de infecciones de las vías urinarias, sobre todo las enterobacterias, pueden reducir nitratos en nitritos y, por tanto, son detectables con esta prueba. Cuando la prueba de nitritos es positiva, sugiere la presencia de > 100 000 organismos por mililitro; sin embargo, varios factores pueden llevar a falsos negativos. La prueba de nitritos sólo es positiva para las bacterias que desdoblan la coagulasa y, por tanto, cuando se les usa de manera aislada, sólo tiene una exactitud de 40 a 60%. La orina debe estar en la vejiga el tiempo suficiente antes de la recolección de la muestra para que ocurra el desdoblamiento del nitrato (> 4 horas); por tanto, lo más probable es que esta prueba sea positiva cuando se analiza la primera orina de la mañana. Una prueba falsa negativa también puede obtenerse si la bacteria presente no contiene nitrato reductasa o si está ausente el nitrato dietético. Es posible que un estudio negativo de nitritos se presente en un paciente que toma vitamina C. La prueba de esterasa leucocitaria se usa de manera amplia en pruebas químicas que dependen de la presencia de esterasa en leucocitos granulocíticos. La prueba de esterasa leucocitaria es una indicación de piuria y sigue siendo positiva aún después de que los leucocitos han degenerado. La prueba identifica con exactitud a pacientes con 10 a 12 leucocitos por campo de gran aumento en la muestra centrifugada. Aunque esta prueba es un buen indicativo de piuria, no detecta bacteriuria. Por tanto, a menudo se combina con la prueba de nitritos para detectar bacteriuria e infección para maximizar las oportunidades de predecir una infección de las vías urinarias. Usadas juntas, las dos pruebas tienen la misma capacidad de predicción que el análisis microscópico pero no es tan exacta como un urocultivo. Un estudio falso negativo de esterasa leucocitaria puede deberse a glucosuria o a hidrocloruro de fenazopiridina, nitrofurantoína, vitamina C o rifampicina en la orina.


Células
Cilindros
Cristales
Otros
Células epiteliales
Cilindros y células de pus
Cilindros diagnósticos
y eritrocitos
Espermatozoides
Cilindros bacterianos
Cilindros granulares
Cilindros hialinos
Cilindros serosos
Cilindros grasos
Cilindros de células epiteliales
Cristales de carbonato de calcio
Cristales de fosfato triples
Cristales de fosfato de calcio
Cristales de urato de amonio
Cristales de oxalato de calcio
Cristales de ácido úrico
Cristales de urato de sodio
Cristales de cisteína
Cristales de almidón
Fosfato amorfo
Hilos de moco
Cilindroides
Gotas de grasa
Uratos amorfos
Agujas de tirosina
Esferas de leucina

▲ **Figura 5.1.** Exploración microscópica de sedimento de orina. (Redibujada a partir de Todd–Sanford–Davidson.)

▶ Exploración microscópica

Para que sea más exacta, un médico o técnico experimentado debe hacer, de manera personal, la exploración al microscopio del sedimento. La primera orina de la mañana es la mejor muestra, si puede examinarse unos minutos después de la recolección. En la mayor parte de los casos, el sedimento puede prepararse de la siguiente manera: 1) se centrifuga una muestra de 10 ml a 2 000 rpm durante cinco minutos; 2) se decanta el sobrenadante; 3) se vuelve a suspender el sedimento en el 1 ml restante de orina al golpear el tubo con suavidad contra una superficie, y 4) se coloca una gota de la mezcla en un portaobjetos de microscopio, se pone el cubreobjetos y se examina primero bajo una lente de poco aumento (10×) y luego bajo una de gran aumento (40×). Para un máximo contraste de los elementos en el sedimento, el diafragma del microscopio debe estar casi cerrado para evitar sobreiluminación. Es más fácil ver los elementos significativos (sobre todo bacterias) si el portaobjetos está teñido con azul de metileno, pero la tinción no es esencial. En la figura 5.1 se muestran hallazgos típicos en el sedimento urinario.

A. Interpretación

1. Bacterias: la importancia de las bacterias en el sedimento urinario se analiza en la sección “Bacteriuria”.

2. Leucocitos: así como la presencia de bacterias en el sedimento no es una indicación absoluta de infección, tampoco lo es el hallazgo de piuria. En el sedimento de muestras del chorro intermedio orinado de manera limpia en hombres y los obtenidos mediante aspiración suprapúbica o sonda en mujeres, un hallazgo de más de cinco leucocitos por campo de gran aumento suele considerarse anormal (piuria). Si el paciente tiene síntomas de infección de vías urinarias, además de piuria y bacteriuria, se tiene justificación para diagnosticar infección e iniciar el tratamiento empírico. Sin embargo, en pacientes femeninas con síntomas de infección de vías urinarias, 60% de quienes padecen piuria no tienen crecimiento bacteriano de la orina vesical obtenida por sonda o aspiración suprapúbica, lo que destaca la necesidad de confirmación mediante cultivos bacterianos.

La tuberculosis renal puede causar piuria ácida “estéril” y debe considerarse en cualquier paciente con piuria persistente y resultados negativos en cultivos bacterianos de rutina. La tinción fluorescente específica del sedimento urinario en busca de bacterias acidorresistentes puede ser diagnóstico; sin embargo, los resultados sólo son positivos para el sedimento de muestras de sitio en 50% de los pacientes con tuberculosis renal, mientras que son positivos para el sedimento de muestras de 24 horas en 70 a 80% de esos casos. *Mycobacterium smegmatis*, un organismo saprofito, puede estar presente en la orina (sobre todo en hombres sin circuncisión) y puede dar resultados falsos positivos en tinciones acidorresistentes.

La urolitiasis también puede causar piuria. En pacientes con piuria persistente, el médico debe pensar en obtener por lo menos una radiografía abdominal y, tal vez, un urograma CT para determinar si hay urolitiasis. De igual manera, un cuerpo extraño retenido como un objeto autoinducido en la vejiga o una endoprótesis uretral interna olvidada puede causar piuria. Una radiografía simple (placa KUB) del abdomen debe revelar al agente causal.

3. Eritrocitos: aun la presencia de unos cuantos eritrocitos en la orina (hematuria) es anormal y requiere mayor investigación. Aunque la hematuria macroscópica es alarmante en el paciente, la microscópica no es menos significativa. Algunas causas poco frecuentes de hematuria son ejercicio extenuante (carrera de larga distancia), sangrado vaginal e inflamación de órganos cercanos o adjuntos de manera directa a las vías urinarias, como diverticulitis o apendicitis. La hematuria relacionada con cistitis o uretritis suele eliminarse después del tratamiento. La hematuria persistente en un paciente asintomático en los demás aspectos, de cualquier sexo y cualquier edad, representa enfermedad y es una indicación para pruebas adicionales. Los estudios indican que casi 20% de los pacientes con hematuria terminan con diagnóstico de cáncer vesical (Messing y Vaillancourt, 1990).

En pacientes con hematuria microscópica, un método de tres contenedores para la recolección de orina puede proporcionar información sobre el sitio de origen de los eritrocitos: 1) se dan al paciente tres contenedores rotulados 1, 2 y 3 (o inicial, medio y final); 2) se instruye al paciente para que orine y recolecta la parte inicial del chorro de orina (10 a 15 ml) en el primer contenedor, la parte media (30 a 40 ml) en el segundo y la parte final (5 a 10 ml) en el tercero; 3) mediante los métodos descritos, se centrifugan las tres muestras de manera individual, se preparan portaobjetos con el sedimento urinario (con o sin tinción) y se examinan los portaobjetos bajo el microscopio. Si los eritrocitos predominan en la porción inicial de la muestra, por lo general son de la uretra anterior; los de la parte final suelen ser del cuello de la vejiga o la uretra posterior; y la presencia de cantidades iguales de eritrocitos en los tres contenedores suele indicar una fuente arriba del cuello de la vejiga (vejiga, uréteres o riñones). Es importante recolectar la orina antes de la exploración física (sobre todo antes de la exploración rectal en hombres) para evitar resultados alterados.

No es necesaria la prueba de los tres contenedores en pacientes con hematuria microscópica, porque éstos (los hombres en particular) suelen indicar al médico cuál porción del chorro contiene la orina más oscura (es decir, la que incluye mayor cantidad de eritrocitos). Puede ser útil una configuración específica de eritrocitos dismórficos que puede detectarse bajo el microscopio con contraste de fase o mediante estudio con analizador de partículas del sedimento urinario, indica con fuerza enfermedad glomerular activa (figura 5.2). Se considera que este dismorfismo es resultado de cambios extremos en la osmolalidad y la concentración elevada de constituyentes químicos de la orina que afectan a los eritrocitos durante el paso por los túbulos renales. Un sistema automatizado, iQ200, es muy exacto para detectar, enumerar y medir eritrocitos en la orina (Wah, *et al.*, 2005).

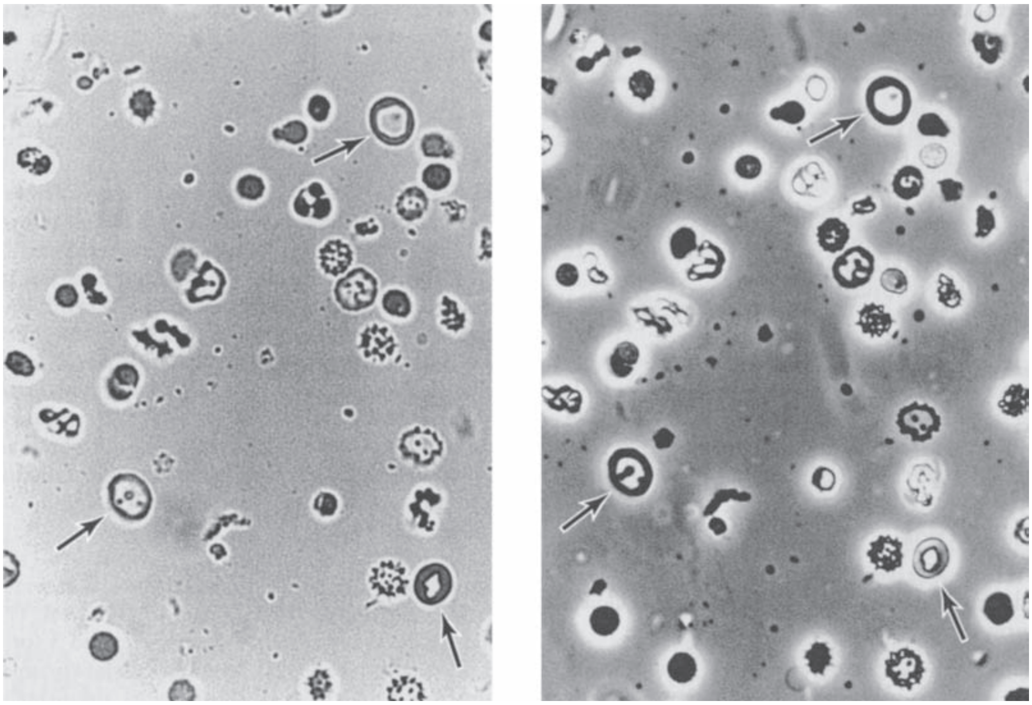
4. Células epiteliales: las células epiteliales pavimentosas en el sedimento urinario indican contaminación de la muestra de la uretra distal en hombres y del orificio vaginal en mujeres; no debe dárseles otro significado. No es poco común encontrar células epiteliales de transición en el sedimento urinario normal; sin embargo, si están presentes en grandes cantidades o aglomeraciones y tienen anormalidades histológicas (como núcleos grandes, varios nucleolos y una relación mayor entre núcleo y citoplasma), son indicativos de un proceso cancerígeno que afecta al urotelio (figura 5.3).

5. Cilindros: los cilindros se forman en los túbulos distales y en los conductos colectores, en su mayor parte, y no se ven en el sedimento urinario normal; por tanto, suelen significar neuropatía intrínseca.

Aunque se ha considerado que los *cilindros leucocitarios* sugieren pielonefritis, no son un indicador absoluto y no deben usarse como único criterio para el diagnóstico. Los cilindros leucocitarios deben distinguirse de los *cilindros de células epiteliales*, porque los últimos tienen poco significado cuando están presentes en números pequeños. La distinción es fácil si una pequeña cantidad de ácido acético se agrega bajo el cubreobjetos para mejorar el detalle de los núcleos. (Téngase en cuenta que los cilindros tienden a aglomerarse cerca de la orilla del cubreobjetos.) Grandes cantidades de cilindros de células epiteliales o leucocitarios representan nefropatía intrínseca que requiere un trabajo de diagnóstico adicional. En receptores de trasplante renal, un aumento de células epiteliales o de cilindros de los túbulos renales puede ser una indicación temprana de rechazo agudo de órgano.

Los cilindros de eritrocitos son patognomónicos de glomerulitis o vasculitis. Los cilindros hialinos tal vez representan una mezcla de moco y globulina congelada en los túbulos; en cantidades más pequeñas, no son significativos. Los cilindros hialinos suelen verse en muestras de orina tomadas después del ejercicio y en muestras de orina concentrada o muy ácida. Es raro encontrar cilindros en la orina alcalina y, por tanto, no suelen presentarse en muestras de orina que se han dejado reposar o en muestra de pacientes que no se pueden acidificar.

Los cilindros granulares suelen representar con más frecuencia células epiteliales desintegradas, leucocitos o proteínas; suelen indicar enfermedad tubular intrínseca renal.



▲ **Figura 5.2.** ***Izquierda:*** eritrocitos dismórficos en la orina (*flechas*), vista bajo microscopio de luz (ampliación 400×). ***Derecha:*** eritrocitos dismórficos en la orina (campo idéntico), vistos bajo microscopio de contraste de fase. (Reproducida, con permiso, de Stamey T. A., Kindrachuk RW: *Urinary Sediment and Urinalysis: A Practical Guide for the Health Science Professional*. WB Saunders, Filadelfia, PA, 1985).

6. Otros hallazgos: los hallazgos de cristales en la orina pueden ser útiles en algunos casos, pero la mera presencia de cristales no indica enfermedad. Los cristales se forman en orina normal debajo de la temperatura ambiente. Los cristales de cisteína, leucina, tirosina, colesterol, bilirrubina, hematoidina y sulfonamida son hallazgos anormales de importancia variable. En la figura 5.1 se muestran varios tipos de cristales que pueden encontrarse en la inspección al microscopio de sedimentos urinarios.

El uso de inhibidores de la proteasa para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) ha producido urolitiasis debido a la formación de cristales de indinavir en la orina. Los cristales característicos son placas planas, rectangulares, a menudo en un patrón de abanico o estrella en explosión. La presencia de tricomonas o de células de hongos levaduriformes en el frotis con tinción o sin ella de una muestra de orina obtenida de manera apropiada establece un diagnóstico y la necesidad de tratamiento.

Tal vez resulte difícil diferenciar los artefactos presentes en el sedimento de orina de anormalidades reales. A menudo se encuentran polvo y pequeñas partes de fibra vegetal o cabello, pero los artefactos más comunes son gránulos de almidón de los guantes de exploración.

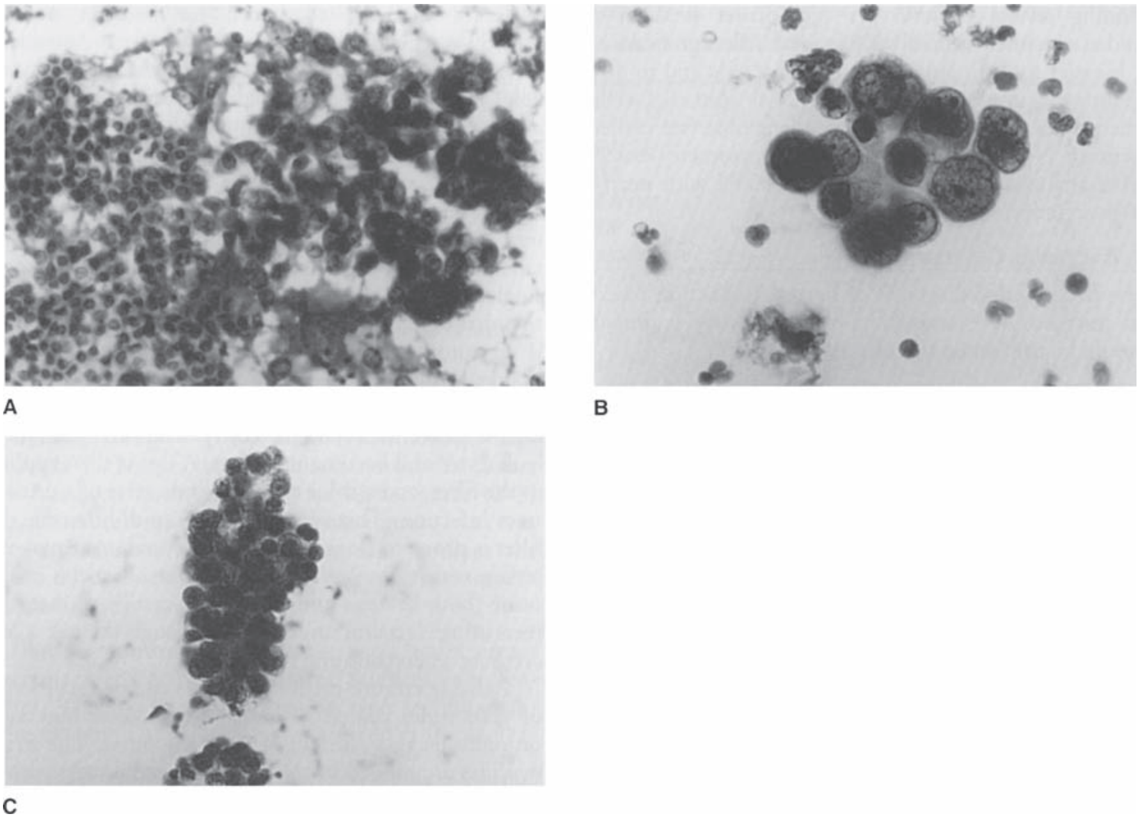
▶ Bacteriuria

A. Exploración microscópica

Un diagnóstico de posible infección bacteriana puede hacerse con base en los resultados de inspección bajo el microscopio del sedimento urinario. Si varias bacterias por campo de gran aumento se encuentran en una muestra de orina obtenida por aspiración suprapúbica o sonda en una mujer o en una muestra limpia de chorro medio orinado de manera limpia de un hombre, puede hacerse un diagnóstico provisional de infección bacteriana e iniciarse un tratamiento empírico. Los hallazgos deben confirmarse mediante cultivo bacteriano. El hallazgo de varias bacterias por campo de gran aumento en una muestra de una mujer tiene poco significado. Los métodos que usan análisis de orina con citometría de flujo (UF-50) pueden detectar bacterias con casi 80% de exactitud.

B. Cultivos bacterianos

El supuesto diagnóstico de infección bacteriana con base en la inspección microscópica del sedimento urinario debe confirmarse mediante cultivo.



▲ **Figura 5.3.** Muestras citológicas de vejiga teñida de Papanicolaou. ***A:*** células normales (izquierda) y células cancerosas (derecha). ***B:*** vista con alta potencia de células cancerosas. ***C:*** grupo papilar de células cancerosas. (Cortesía de Larry Kluskens, MD, Cytopathology Laboratory, University of Iowa.)

1. Indicaciones e interpretación: los cultivos pueden usarse para estimar la cantidad de bacterias en la orina (cultivos cuantitativos), para identificar el microorganismo exacto presente y para predecir cuáles fármacos son efectivos en el tratamiento de la infección. Los cultivos son muy importantes en pacientes con infecciones recurrentes o persistentes, insuficiencia renal o alergias a fármacos.

La cantidad de bacterias presentes en la orina (número de colonias) se ve influida por el método usado para recolectar la muestra de orina, el estado de hidratación del paciente y si el paciente ha tomado fármacos antimicrobianos. El concepto de que la infección de las vías urinarias sólo está presente cuando la muestra de orina contiene 10^5 o más bacterias por mililitro no es una regla absoluta; una cifra más baja no excluye la posibilidad de una infección, sobre todo en un paciente sintomático. El crecimiento de varios microorganismos en un cultivo suele significar contaminación. La presencia de unos cuantos microorganismos en una muestra con una densidad específica baja es más significativa que los mismos hallazgos en una muestra con una densidad específica elevada, porque la primera está más diluida.

La identificación de los fármacos a los que la bacteria es sensitiva puede o no ser necesaria. Se sabe que *Escherichia coli*, que causa 85% de las infecciones "habituales" de las vías urinarias, es sensible a cuantiosos fármacos antimicrobianos orales. Sin embargo, en pacientes con septicemia, insuficiencia renal, diabetes o infección sospechada por enterococos, *Proteus* o *Pseudomonas*, es importante determinar la sensibilidad a antibióticos de los microorganismos y la concentración necesaria de fármacos para el tratamiento eficiente. Está indicada la vigilancia de las concentraciones de antibióticos en la sangre y la orina durante el tratamiento, sobre todo en pacientes muy enfermos y en quienes reciben fármacos muy tóxicos. Es posible hacer estas mediciones en laboratorios de la mayor parte de los hospitales.

2. Pruebas rápidas para bacteriuria: en general, pacientes con enfermedad seria u hospitalizados con infecciones de las vías urinarias deben tener cultivos procesados por un laboratorio bacteriológico acreditado. Sin embargo, en el caso de infecciones "habituales" encontradas en la práctica del consultorio, hay muchos métodos de prueba satisfactorios y con un costo adecuado para su efectividad.

Los métodos rápidos para la vigilancia de bacterias son los sistemas independiente y dependiente del crecimiento. Existen varios sistemas dependientes. Uno mide la turbiedad de la orina incubada en un medio de cultivo por varias horas. Los resultados positivos pueden determinarse en un periodo de hasta cuatro horas o menos; sin embargo, se requieren 12 horas de crecimiento antes de que una muestra de prueba pueda considerarse negativa. Una sola prueba de vigilancia no dependiente del crecimiento usa la prueba de esterasa leucocitaria y la prueba de nitritos. Si ambas son positivas, la especificidad aumenta a 98 a 99.5%, lo que indica probable infección de vías urinarias (Young y Soper, 2001).

Los métodos de cultivo confiables son el uso de pequeñas tiras o portaobjetos de vidrio cubiertos con agar eosina y azul de metileno en un lado y agar nutriente en el otro. Las tiras o portaobjetos se humedecen en la muestra de orina y luego se incuban por 24 horas. Aunque resulta fácil usar estos métodos, sus desventajas son que: 1) no todas las bacterias crecen bajo estas condiciones, y 2) la exactitud del número de colonias es cuestionable.

Tal vez sea preferible, en el consultorio del médico (aunque está sujeto a algunas de las mismas limitaciones) el uso de una caja de Petri de plástico dividida con agar con sangre en un lado y agar con desoxicolato en el otro. Se inocula una cantidad conocida de orina en el agar a cada lado de la caja, y el número de colonias se determina a 24 y 48 horas. Las cantidades de bacterias en 1 ml de la muestra de orina original pueden determinarse al multiplicar la cantidad de colonias por el volumen (en mililitros) y la dilución (si la hay) del inóculo. Si se desea también la prueba de sensibilidad al antibiótico, puede inocularse una caja de cultivo adicional y se pueden colocar en el agar pequeños discos impregnados con antibiótico. Las zonas de inhibición del crecimiento que se ven alrededor de los discos entre las 12 y 24 horas indican la sensibilidad.

3. Cultivos para tuberculosis: una exploración bajo el microscopio (tinción fluorescente) que muestra bacilos acidorresistentes puede dar un diagnóstico de tuberculosis urinaria. La rapidez de recuperación de la micobacteria en el cultivo depende en alguna medida de la carga bacilar del paciente. Por tanto, si el frotis es muy positivo (3 a 4^+), los cultivos se vuelven positivos en una a dos semanas. En ese momento, puede hacerse una prueba de cultivo de DNA para tuberculosis. Debe tenerse en cuenta que la prueba no puede distinguir entre tuberculosis y pacientes tratados con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG); si el paciente no ha recibido tratamiento para BCG, entonces es probable la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. El tiempo total de la recepción de la muestra al diagnóstico supuesto suele ser de casi dos semanas. Las pruebas de susceptibilidad, si son positivas para tuberculosis, requieren otra semana.

Otras pruebas de orina

Muchas otras pruebas de orina pueden ser útiles para determinar la presencia de enfermedad urológica.

A. Pruebas de cáncer urotelial

1. Citología de orina: la evaluación de orina excretada o de lavado vesical (*barbotage* o burbujeo) para células cancerosas uroteliales vesicales ha tenido éxito con tumores de alto grado y carcinoma *in situ* con sensibilidad que va de 38 a 51% y especificidad entre 81 y 100% (Konety, 2006; Mowatt, 2010). Los tumores de bajo grado albergan con menos frecuencia células anormales y la citología resulta poco sensible en este entorno. La citología urinaria es muy dependiente del intérprete, y la detección del cáncer puede mejorarse mediante la recolección de muestra de orina fresca que no se han dado en las primeras horas de la mañana, muestras de *barbotaje* y recolección de varias muestras (por lo menos tres muestras consecutivas). La cistoscopia sigue siendo la prueba diagnóstica estándar para el diagnóstico inicial y la vigilancia de cáncer vesical.

2. Prueba de antígeno de tumor vesical: esta prueba (BTA, producida por Bard Diagnostic Sciences, Inc, y Polymedco, Inc) es un inmunoensayo para la detección de antígeno de tumor vesical (proteína relacionada con el factor H de complemento humano) en la orina. La prueba BTA-TRAK es un análisis cuantitativo y la prueba BTA-STAT es su contraparte cualitativa, de punto de cuidado. Ambas son más sensibles que la citología (sobre todo para cánceres de bajo grado) pero menos específicas. La mayor utilidad de estas pruebas está en la vigilancia de pacientes a los que ya se les ha diagnosticado cáncer vesical, aunque están aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) para diagnóstico. La prueba BTA es poco confiable en pacientes con infección activa y quienes han recibido tratamiento intravesical.

3. Proteína de matriz nuclear matrix 22: La prueba de proteína de matriz nuclear 22 (NMP22, de Matritech, Inc) es un inmunoanálisis. Los sujetos normales tienen concentraciones bajas de NMP22 en la orina, mientras que quienes padecen carcinoma activo de células transicionales pueden tener concentraciones elevadas de NMP22 (Grossman, *et al.*, 2005). Al igual que la prueba BTA, otros trastornos urológicos pueden aumentar las concentraciones de NMP22 en ausencia de cáncer vesical (Boman, *et al.*, 2002). En comparación con la citología, la NMP22 es más sensible para la detección de tumores de alto grado. Está aprobada por la FDA para el diagnóstico de cáncer vesical (más efectivo en poblaciones de alto riesgo) y vigilancia de cáncer de vesícula conocido. La NMP22 no permite detectar con exactitud enfermedad recurrente en pacientes con derivación urinaria.

4. ImmunoCyt: la prueba immunoCyt (producida por Diagnocure) es un análisis inmunocitoquímico que usa anticuerpos fluorescentes marcados para tres marcadores que se encuentran en células cancerosas uroteliales exfoliadas: 19A211, un antígeno carcinoembrionario de elevado peso molecular, y las mucinas LDQ10 y M344. Se aplica junto con citología para mejorar la sensibilidad en la detección de la recurrencia de tumor urotelial de bajo grado.

5. Hibridación *in situ* con fluorescencia UroVysion (FISH): la prueba FISH de UroVysion (de Abbott Laboratories)

Cuadro 5.1. Comparación entre diferentes pruebas de orina para el carcinoma vesical de células transicionales.

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Tira reactiva para hemoglobina	71	67
NMP22	68	79
BTA-TRAK	62	74
BTA-STAT	69	74
FDP	68	78
Telomerasa	75	86
ImmunoCyt	84	75
FISH de UroVysion	76	85
Citometría de flujo	59	84
BLCA-4	96	100
Lewis X	80	86
Hialuronidasa	100	89
Ácido hialurónico	92	93
Survivina	100	87
DNA microsatélite	72	80
Citología	44	96

BTA, antígeno de tumor vesical; FDP, productos de la degradación de fibrina/fibrinógeno; NMP22, proteína de matriz nuclear 22.

Fuente: modificado de Konety BR, Getzenberg RH: Urine-based markers of urological malignancy. J Urol 2001;165:600.

detecta cantidades mayores de copias de los cromosomas 3, 7, 17 y eliminación en 9p21. Mediante el uso de un panel de anormalidades, es útil para el diagnóstico de cáncer vesical (sobre todo en pacientes con hematuria) y para vigilancia de pacientes con cáncer conocido. Al igual que otros marcadores de tumores vesicales, puede mejorar la sensibilidad de la citología de orina. A diferencia de otras pruebas, FISH puede usarse en la vigilancia de pacientes sometidos a quimioterapia intravesical (Mengual, *et al.*, 2007) De manera adicional, debe evitarse el *barbotaje* debido a un aumento en lecturas falsas positivas y a que sólo deben enviarse para análisis muestras orinadas.

En el cuadro 5.1 se presentan las características de éstas y otras pruebas de cáncer vesical (Konety, 2006; Konety y Getzenberg, 2001; Mowatt, 2010).

B. Pruebas de cáncer prostático

En estudios recientes se ha identificado un nuevo biomarcador, el antígeno de cáncer prostático 3 (PCA3), que se mide en sedimento de orina expulsada después del masaje de la próstata. PCA3 es un RNA mensajero (mRNA) no codificante que se expresa hasta 60 a 100 veces más en las células cancerosas de la próstata, y que en la actualidad se usa de manera experimental. Por el momento, parece útil para ayudar a decidir si debe someterse a una nueva biopsia a los hombres con una primera biopsia negativa y sospecha elevada de cáncer prostático (Remzi, *et al.*, 2010). En la actualidad, está bajo investigación el papel de PCA3 como prueba de detección para la población, además de su capacidad para predecir cáncer prostático en hombres con un antígeno prostático específico (PSA).

C. Estudios hormonales

Las pruebas de anormalidades en la secreción de la hormona de las glándulas suprarrenales son importantes para la revisión de pacientes con tumores suprarrenales sospechados. El feocromocitoma y el neuroblastoma pueden detectarse al medir la excreción de ácido vanililmandélico. Sin embargo, las concentraciones de metanefrina, epinefrina y norepinefrina en suero y orina son indicadores más sensibles, sobre todo en casos de feocromocitoma. Aunque las concentraciones elevadas de aldosterona en orina suelen indicar un tumor secretor de aldosterona, la interferencia de medicamentos puede causar resultados falsos positivos y falsos negativos. Otros tumores adrenocorticales pueden detectarse por su producción de concentraciones elevadas de 17-cetoesteroides urinarios.

D. Estudios de los constituyentes de los cálculos

Los pacientes con urolitiasis recurrente pueden tener una anormalidad en la excreción de calcio, ácido úrico, oxalato, magnesio o citrato. Pueden analizarse muestras de orina recolectadas antes de 24 horas para determinar concentraciones con elevación anormal de cada uno. Unos cuantos pacientes pueden tener concentraciones elevadas de cisteína en orina. La prueba de nitroprusida, una prueba de detección *cualitativa* simple para cisteína, puede indicar la necesidad de cuantificar las concentraciones de cisteína en recolecciones oportunas de orina. Cada vez que se recupera una piedra, se recomienda un análisis formal del cálculo.

E. Estudios diversos

En pacientes en que se sospechan fístulas de las vías urinarias y los intestinos (p. ej., cáncer de colon, diverticulitis e ileítis regional), la decoloración de la orina después de la ingestión de una tinta mal absorbida como el rojo de fenol confirma el diagnóstico. En una prueba que también es satisfactoria para fístulas, se instruye al paciente que ingiera cápsulas de gelatina con carbón vegetal granulado y que remita una muestra de orina varios días después. La exploración del sedimento urinario centrifugado revela los gránulos negros típicos, si está presente una fístula. En pacientes con sospecha de fístulas vesicovaginales, la instilación intravesical de azul de metileno o la tinción con índigo carmín, con la resultante tinción azul de un tampón vaginal puede ayudar al diagnóstico.

REVISIÓN DE SECRECIÓN URETRAL Y EXUDADO VAGINAL

Secreción uretral

La inspección de la secreción uretral en hombres puede ser muy útil para establecer un diagnóstico. El siguiente procedimiento, aunque meticuloso, proporciona muestras apropiadas para determinar el sitio de origen de bacteriuria o piuria. Se etiquetan cuatro contenedores estériles como VB$_1$, VB$_2$, EPS y VB$_3$ (VB = orina vaciada de la vejiga; EPS = secreciones prostáticas expresadas). Se instruye al paciente para que retraiga el prepucio y limpie el meato con cloruro de bencildimetilalquilamonio o hexaclorofeno y que recolecte las muestras de orina, tapando los contenedores de inmediato. Los 10 a 15 ml iniciales de orina se recolectan en el contenedor VB$_1$ y los 15 a 30 ml restantes en el VB$_2$. Luego se masajea la próstata y se recolectan las secreciones en el contenedor EPS. El paciente orina por última vez, recolectando la muestra en el contenedor VB$_3$. Una parte de cada muestra se prueba en busca de nitritos y esterasa leucocitaria y luego se centrifuga, y el sedimento se prepara para exploración bajo el microscopio, como se describió antes. Una porción separada de cada muestra VB, además de la muestra EPS, se guarda para cultivo posterior, si es necesario. La presencia de leucocitos o bacterias (o ambos) sólo en VB$_1$ indica uretritis anterior; si está presente en las tres muestras VB, pueden indicar cistitis o infección de las vías urinarias superiores; si está presente sólo en EPS o VB$_3$, indica una fuente prostática de infección. Los cultivos cuantitativos pueden interpretarse de manera similar. A los pacientes con resultados positivos se les debe tratar con fármacos antimicrobianos apropiados.

Si el paciente se presenta con una descarga amarillenta gruesa típica de infección con *Neisseria gonorrhoeae*, la secreción debe someterse a tinción de Gram y examinarse en busca de diplococos intracelulares gramnegativos. Es importante recordar que las bacterias comensales en el esmegma pueden producir resultados falsos positivos.

Si el paciente se presenta con una secreción uretral clara o blanquizca, se debe teñir con azul de metileno o tinción de Gram un frotis de la secreción obtenida al exprimir la uretra o de VB$_1$ y se debe examinar bajo el microscopio. La presencia de tricomonas, células de hongos levaduriformes o bacterias en muestras recolectadas de manera apropiada indican enfermedad que requiere tratamiento.

En casos de epididimitis aguda, los análisis de orina y el urocultivo suelen ser útiles para establecer la causa. La epididimitis suele deberse a especies de *Chlamydia* en hombres jóvenes y a *E. coli* en mayores de 35 años de edad. El cultivo de clamidia consume tiempo y es caro. Aunque está disponible un método rápido de inmunofluorescencia para identificar *Chlamydia*, suele ser mejor aplicar el tratamiento con base en la edad del paciente y guiado por resultados clínicos.

El diagnóstico de cualquier enfermedad de transmisión sexual debe plantear la pregunta de la presencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Un estudio reciente del U.S. Centers for Disease Control and Prevention, en que se entrevistó a una muestra nacional en Estados Unidos de 12 571 hombres y mujeres entre 15 y 44 años de edad en 2002, mostró que la mitad de esta población reportó que por lo menos una vez se habían practicado pruebas de HIV (aparte de hacerlo por donación de sangre), y un poco más de 15% se habían hecho la prueba en los últimos 12 meses (Anderson, *et al.*, 2005). Sin embargo, de esta población en alto riesgo de padecer infección por HIV, una tercera parte informó que nunca se habían hecho una prueba para HIV. Esto se traduce en un equivalente de 4.1 a 5.5 millones de personas en riesgo, entre 15 y 44 años de edad, en la población general, que no se han hecho una prueba en el último año.

Exudado vaginal

La causa de vaginitis suele ser infección viral, por hongos levaduriformes o protozoarios, o por la presencia de un cuerpo extraño (como un tampón retenido) y, tal vez lo único que se necesite para el diagnóstico sea una exploración física simple.

Las secreciones vaginales obtenidas por el uso de un hisopo pueden examinarse con tinción o sin ella. Se agrega una gota de solución salina a una gota de muestra en un portaobjetos de vidrio, se mezclan por completo y se les coloca un cubreobjetos. La revisión bajo una lente de poco o de gran aumento puede revelar células de hongos levaduriformes o tricomonas, lo que sugiere un tratamiento apropiado. Como las bacterias están siempre presentes en la vagina, por lo general no son hallazgos significativos en un frotis húmedo.

PRUEBAS DE LA FUNCIÓN RENAL

Densidad específica de la orina

Con la función renal disminuida, la capacidad de los riñones para concentrar orina se reduce de manera progresiva hasta que la densidad específica de la orina alcanza 1.006 a 1.010. Sin embargo, la capacidad para diluir orina tiende a mantenerse hasta que el daño renal es extremo. Aun en la uremia, aunque la capacidad de concentración de los riñones está limitada a una densidad específica de 1.010, en la densidad específica aún puede encontrarse una capacidad de dilución que va de 1.002 a 1.004. La determinación de la osmolalidad de la orina es, sin duda, una medición más significativa de la función renal, pero la determinación de la densidad específica tiende por sí misma a ofrecer un diagnóstico.

Creatinina sérica

Los riñones suelen excretar creatinina, el producto final del metabolismo de la creatina en el músculo estriado. Debido a que la producción diaria e individual de creatinina es constante, la concentración sérica es un reflejo directo de la función renal. Las concentraciones de creatinina sérica permanecen dentro del rango normal (0.8 a 1.2 mg/dl en adultos; 0.4 a 0.8 mg/dl en niños pequeños) hasta que se ha perdido casi 50% de la función renal. A diferencia de la mayor parte de los otros productos excretorios, la concentración sérica de creatinina no suele verse influida por la ingesta dietética o el estado de hidratación.

Depuración de la creatinina endógena

Debido a que la producción de creatinina es estable y a que la creatinina se filtra a través del glomérulo (aunque tal vez se secrete una pequeña cantidad), su depuración renal es, en esencia, igual a la filtración glomerular. La prueba de depuración de la creatinina endógena se ha vuelto, por tanto, la medida más exacta y confiable de la función renal sin recurrir a la infusión de sustancias exógenas como radionúclidos. La determinación de la depuración de creatinina sólo requiere la recolección de una muestra de orina en un momento específico (por lo general, 24 horas) y una muestra de suero. La depuración resultante se expresa en mililitros por minuto; de 90 a 110 ml/min se considera normal.

Debido a que la masa muscular difiere entre individuos, se ha logrado una estandarización, y una concentración de depuración corregida de 70 a 140 ml/min se considera normal.

Aunque la creatinina es muy confiable como estimado de la función renal, los valores pueden ser bajos de manera falsa, sobre todo si sólo se recolecta parte de la orina en el periodo o si se recolecta al mismo tiempo una muestra de suero.

Nitrógeno ureico

La urea es el metabolito primario del catabolismo de proteínas y los riñones la excretan por completo. La concentración de nitrógeno ureico (BUN) está relacionada, por tanto, con la filtración glomerular. Sin embargo, a diferencia de la creatinina, el BUN se ve influido por la ingesta de proteínas dietéticas, el estado de hidratación y las hemorragias gastrointestinales. Se deben perder casi dos terceras partes de la función renal antes de que se vuelva evidente un aumento significativo en la concentración de BUN. Por esto, una concentración elevada del BUN es menos específica de insuficiencia renal que una de creatinina sérica. Sin embargo, la relación BUN-creatinina (BUN-Cr) puede proporcionar información específica para el diagnóstico. Por lo general, es 10:1; en pacientes deshidratados y en quienes tienen obstrucción urinaria bilateral o extravasación urinaria, la relación puede ir de 20:1 a 40:1; los pacientes con insuficiencia hepática avanzada y los hidratados en exceso pueden mostrar una concentración de BUN y una relación BUN-Cr menores de lo normal. En pacientes con insuficiencia renal, pueden desarrollarse concentraciones demasiado elevadas de BUN que es posible controlar en parte mediante una reducción de las proteínas dietéticas.

ANÁLISIS DE SANGRE, SUERO Y PLASMA

Biometría hemática completa

La anemia normocítica normocrómica suele verse en la insuficiencia renal. Por lo general, la pérdida crónica de sangre por hematuria microscópica no es suficiente para causar anemia, aunque la hematuria visible a simple vista sí lo puede ser. Un aumento específico en la cantidad de eritrocitos, como se manifiesta mediante concentraciones elevadas de hemoglobina y hematocrito (eritrocitosis, no policitemia), puede ser indicativo de síndrome paraneoplásico relacionado con cáncer de células renales. La cifra de leucocitos no suele ser específica, aunque las elevaciones marcadas tal vez indiquen leucemia que puede ser la causa de síntomas urológicos.

Estudios de coagulación sanguínea

Los estudios de coagulación no suelen ser necesarios a menos que se sospeche algún trastorno insidioso como enfermedad de Willebrand, hepatopatía o sensibilidad a ingesta de salicilatos en un paciente con hematuria sin explicación. Suele bastar la determinación del tiempo de protrombina y de sangrado (y tal vez el tiempo de tromboplastina parcial). Un conteo plaquetario es importante en pacientes que reciben quimioterapia y en quienes han recibido terapia por radiación de manera extensa.

Estudios de electrólitos

Las determinaciones del sodio y el potasio séricos pueden estar indicadas en pacientes que toman diuréticos o glucósidos digitálicos y en pacientes a los que se les acaba de someter a prostatectomía transuretral. La determinación del calcio sérico es útil en pacientes con urolitiasis de calcio. Las concentraciones elevadas de calcio son, en ocasiones, indicativas de síndrome paraneoplásico en pacientes con cáncer de células renales. Las concentraciones de albúmina sérica deben medirse al mismo tiempo que las de calcio para evaluar de manera adecuada la significancia de las últimas.

Marcadores de cáncer prostático

El PSA es un marcador importante, aunque controversial, del cáncer prostático. Es específico de la próstata pero no del cáncer. Las concentraciones varían de acuerdo con el volumen y la inflamación de la próstata, y con la cantidad de cáncer dentro de la glándula. PSA se ha vuelto útil como herramienta de detección y es más práctico como marcador de un tratamiento efectivo (cae a cero después de la extirpación de un cáncer confinado al órgano) y de recurrencia temprana (Hernández, *et al.*, 2005). El porcentaje de PSA libre (relación entre el PSA no fijado y el total) en el suero es útil para aumentar la especificidad de PSA para el diagnóstico de cáncer de próstata. Si el porcentaje de PSA libre es < 10%, casi 60% de los hombres tienen cáncer de próstata, mientras que si el porcentaje es > 25%, sólo 8% lo padece. El uso de PSA para la detección de cáncer prostático es un tema de considerable debate y se explora de manera más detallada en el capítulo 23.

Análisis hormonales

Los análisis de la paratirina en suero son útiles para determinar la presencia de un adenoma paratiroideo en pacientes con urolitiasis y concentración elevada de calcio sérico. Sin embargo, la medición de la paratirina no es confiable como única prueba de detección de adenoma paratiroideo y no debe usarse de manera rutinaria en todos los pacientes con urolitiasis. Las concentraciones de renina sérica pueden estar elevadas en pacientes con hipertensión renal, aunque muchos trastornos pueden causar resultados falsos positivos. Los estudios de las herramientas esteroideas suprarrenales (p. ej., aldosterona, cortisol, epinefrina y norepinefrina) son útiles para determinar la función suprarrenal o la presencia de tumores en las glándulas suprarrenales. Las determinaciones de las concentraciones séricas de subunidades beta de gonadotropina coriónica humana (hCG) y de alfa fetoproteína son indispensables para estadificar los tumores testiculares y vigilar el tratamiento. Uno de estos marcadores de tumores suele elevarse hasta en 85% de los pacientes con tumores testiculares que no son seminomatosos y puede predecir el recrudecimiento del tumor varios meses antes de que los aspectos clínicos de la enfermedad sean evidentes. Los estudios de testosterona sérica pueden ayudar a establecer la causa de impotencia o infertilidad.

▶ Otros estudios

En pacientes con enfermedad urológica, el hallazgo de concentraciones elevadas de glucosa en plasma en ayunas puede establecer el diagnóstico de diabetes y, por tanto, indicar una causa posible de insuficiencia renal, disfunción neurovesical, impotencia o infección recurrente de las vías urinarias. Las concentraciones de ácido úrico en suero suelen estar elevadas en pacientes con cálculos de ácido úrico. Las concentraciones de complemento sérico pueden ser diagnósticas de glomerulopatías.

Cuadro 5.2. Valores de laboratorio que no cambian con la edad.

- Pruebas de la función hepática
    - Bilirrubina sérica
    - AST
    - ALT
    - GGTP
- Pruebas de coagulación
- Pruebas bioquímicas
    - Electrólitos séricos
    - Proteínas totales
    - Calcio
    - Fósforo
    - Folato sérico
- Pruebas de sangre arterial
    - pH
    - $PaCO_2$
- Pruebas de la función renal
    - Creatinina sérica
- Pruebas de la función tiroidea
    - T_4
- Hemograma completo
    - Hematocrito
    - Hemoglobina
    - Índices de eritrocitos
    - Cifra de trombocitos

AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; GGTP, gamma glutamiltransferasa.

Cuadro 5.3. Valores de laboratorio que no cambian con la edad.

Valor	Grado de cambio
Fosfatasa alcalina	Aumenta 20% entre la tercera y la octava décadas
Pruebas bioquímicas	
Albúmina sérica	Ligera declinación
Ácido úrico	Ligero aumento
Colesterol total	Aumenta 30 a 40 mg/dl hacia los 55 años de edad en mujeres y 60 en hombres
Colesterol HDL	Aumenta 30% en hombres; disminuye 50% en mujeres
Triglicéridos	Aumentan 30% en hombres y 50% en mujeres
B_{12} sérica	Ligera disminución
Magnesio sérico	Disminuye 15% entre la tercera y la octava décadas
PaO_2	Disminuye 25% entre la tercera y la octava décadas
Depuración de creatinina	Disminuye 10 ml/min/1.73 m^2/década
Pruebas de la función tiroidea	
T_3	Posible disminución ligera
TSH	Posible aumento ligero
Pruebas de tolerancia a la glucosa	
Glucosa en sangre en ayunas	Aumento mínimo (dentro del rango normal)
Glucosa en sangre pospandrial a 1 hora	Aumenta 10 mg/dl/década después de los 30 años de edad
Glucosa en sangre pospandrial a 2 horas	Aumenta hasta más de 100 después de los 40 años de edad
Cifra de leucocitos	Disminuye

HDL, lipoproteína de alta densidad; TSH, tirotropina.

Nota: otros factores que pueden dificultar más la interpretación del laboratorio son presentación atípica de la enfermedad, varias enfermedades concurrentes y uso de fármacos de venta con y sin receta médica

VALORES DE LABORATORIO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

Es evidente que algunos valores de laboratorio cambian con la edad del paciente, otros permanecen iguales y los efectos del envejecimiento en algunos aún son desconocidos. Los valores de laboratorio que no cambian con el aumento en la edad son el hemograma completo, los electrólitos séricos y las pruebas de la función hepática, entre otros (cuadro 5.2).

Algunos de los valores de laboratorio que cambian a medida que el paciente envejece son depuración de la creatinina, fosfatasa alcalina, ácido úrico y colesterol (cuadro 5.3).

BIBLIOGRAFÍA

Anderson JE *et al.*: HIV testing in the United States, 2002. Adv Data 2005; 8:1-32.

Boman H *et al.*: Four bladder tumor markers have a disappointingly low sensitivity for small size and low grade recurrence. J Urol 2002; 167:80.

Godbole P, Johnstone JM: Routine urine microscopy and culture in paediatric surgical outpatients: Is it necessary? Pediatr Surg Int 2004; 20:130.

Grossman HB *et al.*: Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. JAMA 2005;16:293.

Hernández J *et al.*: Biomarkers for the detection and prognosis of prostate cancer. Curr Urol Rep 2005; 6:171.

Konety BR. Molecular markers in bladder cancer: A critical appraisal. Urol Oncol 2006; 24(4):326-337.

Konety BR, Getzenberg RH: Urine based markers of urological malignancy. J Urol 2001; 165:600.

Mengual L *et al.*: Clinical utility of fluorescence in situ hybridization for the surveillance of bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin therapy. Eur Urol 2007; 52:752.

Messing EM, Vaillancourt A: Hematuria screening for bladder cancer. J Occup Med 1990; 32:838.

Mowatt G *et al.*: Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, Immunocyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. Health Technol Assess 2010; 14(4):1-331.

Remzi M *et al.*: Follow-up of men with an elevated PCA3 score and a negative biopsy: Does an elevated PCA3 score indeed predict the presence of prostate cancer? BJU Int 2010; 106:1138-1142.

Simerville JA *et al.*: Urinalysis: A comprehensive review. Am Fam Physician 2005; 71:1153.

Wah DT *et al.*: Analytic performance of the iQ200 automated urine microscopy analyzer. Clin Chim Acta 2005; 358:167.

Young JL, Soper DE: Urinalysis and urinary tract infection: Update for clinicians. Infect Dis Obstet Gynecol 2001; 9:249.

6

Radiología de las vías urinarias

Scott Gerst, MD; Hedvig Hricak, MD, PhD

La innovación en la radiología diagnóstica se ha dado a un ritmo exponencial, al igual que los avances en la informática y la rápida evolución del poder de microprocesamiento. Como resultado, la obtención de imágenes de las vías urinarias se ha vuelto más flexible y precisa; nuevos procedimientos ofrecen una gran cantidad de opciones, y se han implantado nuevos algoritmos de imagenología (la técnica para obtención de imágenes). Ecografía (ultrasonido), tomografía computarizada (CT) y resonancia magnética nuclear (MRI) proporcionan resolución de contraste en tejido suave más elevada que la radiografía convencional, además de que ofrecen la capacidad de crear imágenes en varios planos, lo que produce avances en casi todas las áreas de la urorradiología. En centros académicos, las técnicas de imagenología metabólica y molecular se han vuelto el eje de la nueva investigación, y ha empezado a entrar en el reino de la práctica clínica diaria. Mientras los avances en la imagenología han producido nuevos algoritmos para la evaluación diagnóstica, su uso apropiado en cada caso particular también depende en gran medida del equipo y el talento profesional disponible. Una modalidad o protocolo de imagenología puede ofrecer ventajas específicas sobre otro que depende de la pregunta clínica, y nunca puede destacarse de más la importancia del trabajo en equipo entre el personal médico.

En resumen, la urorradiología siempre cambiante sigue siendo indispensable para el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con trastornos urológicos. En este capítulo se analizan las técnicas imagenológicas que se usan en urorradiología, con resúmenes de las ventajas y desventajas de las diversas técnicas, y se termina con un breve análisis en que se comparan los métodos imagenológicos.

RADIOGRAFÍA

Los rayos X son ondas electromagnéticas con energías fotónicas que suelen caer entre las de los rayos gamma y la radiación ultravioleta. La radiografía es posible porque los tejidos tienen diferente capacidad para absorber los rayos X. Suele usarse un medio de contraste radioopaco para mejorar el contraste del tejido suave.

Aunque técnicas más recientes de imagenología han reemplazado en gran medida a la radiografía convencional para el diagnóstico de muchos problemas urológicos, la radiografía general sigue siendo útil para algunos trastornos urológicos; por tanto, el urólogo debe estar familiarizado con el equipo radiológico y las técnicas urorradiológicas. Los tipos básicos de los estudios urorradiológicos son las placas abdominales simples (convencionales, también conocidas como KUB, que son las iniciales de riñón [*k*idney], *u*réter, vejiga [*b*ladder]), urografías intravenosas (IVU), cistouretrografías, uretrografías y angiografías. Estos estudios se describen por separado en las siguientes secciones.

▶ Equipo y técnicas básicos

1. Fluoroscopia radiográfica: muchas unidades convencionales de rayos X contienen capacidades radiográficas y fluoroscópicas. Esto requiere un suministro de alto voltaje, un tubo de rayos X, un dispositivo colimador y un detector o una película de rayos X. Las unidades fluoroscópicas también usan un intensificador de imágenes electrónico y un sistema para mostrar la imagen. Hoy en día, la mayor parte de los departamentos de radiología han dejado de utilizar placas de rayos X porque la grabación, el despliegue y el almacenamiento digitales de imágenes están reemplazando a las técnicas basadas en placas.

2. Intensificación de imagen: los intensificadores de imagen, unidos a cámaras de video, aumentan por medios electrónicos la imagen fluoroscópica tenue ordinaria.

3. Grabación de imagen: la grabación convencional de una imagen radiográfica usa placas y pantallas intensificadoras. Los intensificadores de imagen y la cámara pueden usarse para capturar imágenes dinámicas y estáticas. Las imágenes en tiempo real ahora suelen grabarse empleando video digital convencional. Imágenes convencionales fijas o en movimiento pueden obtenerse en película radiográfica o en grabación digital.

4. Medio de contraste: El medio de contraste radiográfico que se usa en la urorradiografía son los compuestos iodados hidrosolubles que son radioopacos. Se usan compuestos similares para las técnicas radiográficas básicas y las CT, aunque las concentraciones de iodo difieren dependiendo de la preferencia y la vía de administración. En general, la administración venosa por CT o IVU se realiza con 453 mg/kg (200 mg/lb) de peso corporal en adultos, y la instilación directa para el sistema colector o la vejiga usa medios similares diluidos a una concentración de 15 a 45%. La distribución extracelular de estos agentes produce una resolución de contraste mejorada y la presentación clara de varias estructuras.

Avances significativos en el medio de contraste hidrosoluble se presentaron tras la introducción de compuestos que contienen iodo orgánico de baja osmolalidad, no iónico. Estos agentes no iónicos mejoran de manera significativa la tolerancia del paciente y disminuyen la incidencia de reacciones adversas, y en muchas instituciones el uso de agentes no iónicos es estándar. No se ha comprobado si reducen la mortalidad relacionada con el uso de medio de contraste. El principal obstáculo para su uso es el costo más elevado.

5. Reacciones adversas: todos los procedimientos que usan medio de contraste intravascular conllevan un riesgo pequeño pero definido de reacciones adversas. La incidencia general de reacciones adversas es de casi 5%. Las reacciones en el uso que no es intravenoso (p. ej., cistografías) son demasiado raras pero sí se ha informado su ocurrencia.

La mayor parte de las reacciones son menores, como náuseas, vómito, urticaria, exantema o rubor y, por lo general, es necesario tranquilizar al paciente. Pueden ocurrir reacciones cardiopulmonares y anafilactoides con escasos avisos y pueden amenazar la vida o ser fatales. En un metaanálisis grande, la incidencia de muerte debido a inyección intravascular de medio de contraste fue de 0.9 muertes/100 000 inyecciones. No hay métodos confiables para realizar pruebas previas en los pacientes en busca de posibles reacciones adversas. Los riesgos y beneficios del uso de contraste deben evaluarse de manera cuidadosa para cada paciente antes de iniciar el procedimiento. El tratamiento de reacciones adversas incluye el uso de antihistamínicos, epinefrina, expansores de volumen vascular, broncodilatadores y otros fármacos cardiopulmonares, además de procedimientos auxiliares indicado por la naturaleza y gravedad de la reacción. En algunos casos, es fundamental un examen radiográfico que usa medios de contraste intravascular, aunque el paciente haya tenido una reacción moderada o grave anterior. A estos pacientes se les administran agentes de contraste no iónicos y se les trata antes con corticoesteroides, en ocasiones junto con antihistamínicos, como un esfuerzo por evitar la recurrencia. Este tratamiento preventivo no siempre tiene éxito, de modo que cualquier decisión de administrar el contraste bajo estas circunstancias debe ponderarse de manera cuidadosa contra los riesgos.

La nefrotoxicidad causada por agentes de contraste intravasculares representa otra preocupación. Es probable que la patogénesis de la neuropatía de contraste (CN) incluya isquemia medular debida a la vasoconstricción inducida por contraste y lesión tubular directa. Los pacientes en mayor riesgo son los que padecen insuficiencia renal, diabetes, deshidratación o que reciben mayor volumen de material de contraste. Es posible seleccionar procedimientos alternos en pacientes de alto riesgo. Si se considera necesario el uso de contraste en individuos en alto riesgo, es posible minimizar la CN mediante la atención a una hidratación apropiada, descontinuar el uso de fármacos que pueden exacerbar los efectos tóxicos, hidratación adecuada en las 24 horas previas a la exploración, reducción del volumen de contraste y, tal vez, la administración de N-acetilcisteína oral.

▶ Ventajas y desventajas

La radiografía produce imágenes anatómicas de casi cualquier parte corporal. Los costos son moderados en comparación con los sistemas de imagenología de corte transversal. Los requisitos de espacio son modestos, y se dispone de equipos portátiles para uso en consultorios de hospital, salas de operación y unidades de cuidado intensivo. Debido a que hay una gran cantidad de especialistas con capacitación en radiografía, su uso no está confinado a los grandes centros médicos. La principal desventaja de las imágenes radiográficas es el uso de radiación ionizante y el contraste deficiente entre tejidos blandos. La evaluación de las vías urinarias casi siempre requiere la opacificación por medio de contrastes iodados.

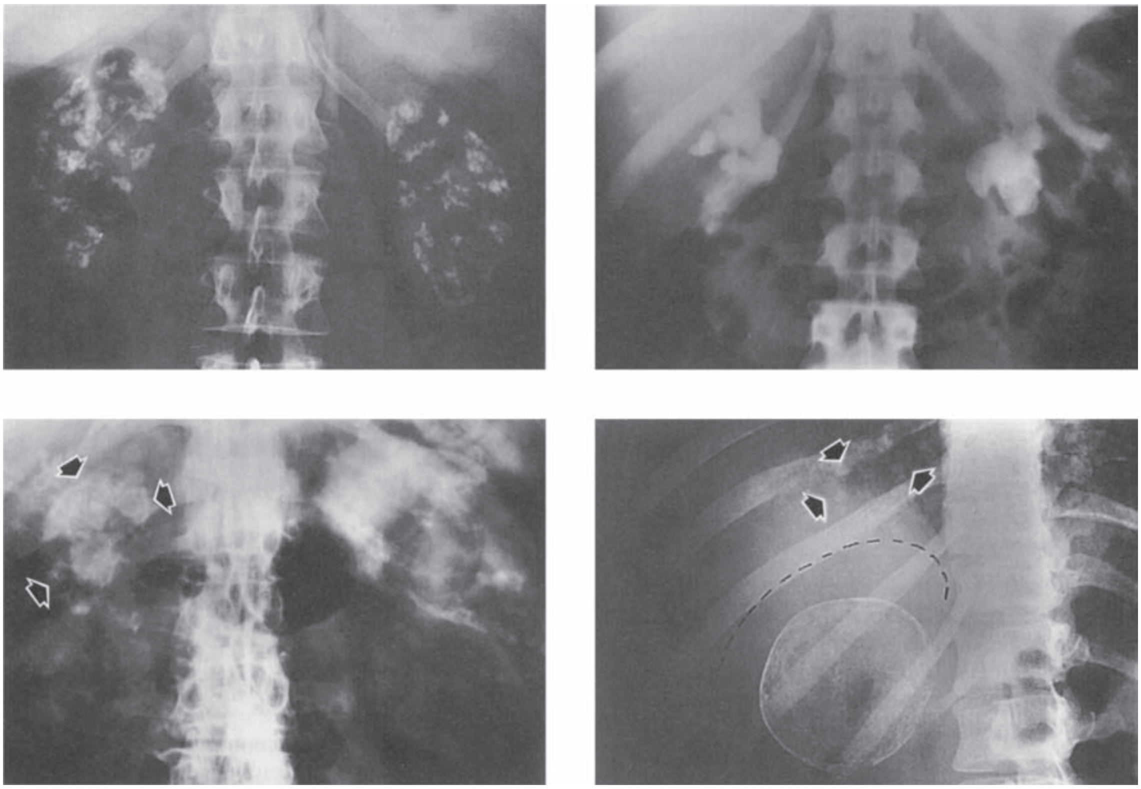
1. Radiografía simple de abdomen (figuras 6.1 a 6.3): una radiografía simple de abdomen, a menudo llamada KUB, es la exploración urorradiológica más simple. Suele ser la radiografía preliminar en exploraciones radiológicas extendidas, como una urografía intravenosa, y suele tomarse con el paciente en posición supina. Puede mostrar anormalidades óseas, calcificaciones anormales o masas grandes de tejido blando.

El contorno de los riñones suele verse en una radiografía simple, de modo que permite evaluar su tamaño, cantidad, forma y posición. El tamaño de los riñones normales de un adulto es muy variable. El diámetro largo (la longitud) del riñón es la medida usada con mayor amplitud y la medida radiográfica más conveniente. El riñón promedio del adulto es de 12 a 14 cm de largo. En niños mayores de dos años de edad, la longitud de un riñón normal es casi igual a la distancia de la parte superior del primer cuerpo vertebral lumbar a la parte inferior del cuarto. Los patrones de calcificación de las vías urinarias (figuras 6.1 y 6.2) pueden ayudar a identificar enfermedades específicas.

2. Urografía (figuras 6.4 a 6.8): las estructuras colectoras de los riñones, uréteres y vejiga pueden mostrarse en radiografías con medio de contraste con los siguientes métodos:

▶ Urografía intravenosa

La IVU, también conocida como urografía excretora (EU) (figura 6.4) o pielografía intravenosa (IVP), puede mostrar una amplia variedad de lesiones de las vías urinarias (figuras 6.4 y 6.5), se realiza con facilidad y la mayoría de los pacientes la toleran bien.



▲ **Figura 6.1.** Radiografías simples de abdomen con radioopacidades anormales. ***Imagen superior izquierda:*** nefrocalcinosis bilateral. Hombre adulto joven con acidosis tubular renal. ***Imagen superior derecha:*** cálculo coraliforme bilateral. Mujer de 37 años de edad con pielonefritis crónica y antecedentes de pielolitotomía coraliforme derecha previa. ***Imagen inferior izquierda:*** tuberculosis renal. Riñón derecho tuberculoso, encogido, autonefrectomizado y calcificado (*flechas*). Hombre de 74 años de edad con antecedentes de tuberculosis renal y toracolumbar. ***Imagen inferior derecha:*** adenocarcinoma papilar del riñón derecho. Calcificaciones notables de superficie de tumor. Varias metástasis pulmonares (*flechas*) del cáncer renal. Mujer de 22 años de edad con masa de tejido suave indolora en el cuello.

CT, ecografía y MRI han reemplazado a la urografía en casi todos los casos. No obstante, la urografía se usa de manera ocasional y es útil para mostrar pequeñas lesiones en las vías urinarias (p. ej., necrosis papilar, poliquistosis renal medular, tumores uroepiteliales, pieloureteritis quística).

A. Preparación del paciente

En una época, se consideraba que la deshidratación era la preparación óptima para la urografía intravenosa (EU). Esto ya no es necesario. Más aún, la deshidratación debe evitarse en lactantes, pacientes debilitados y de edad avanzada o con diabetes, insuficiencia renal, mieloma múltiple o hiperuricemia.

Resulta controvertido si la limpieza preliminar de los intestinos es benéfica. La elección puede hacerse de acuerdo con las preferencias individuales.

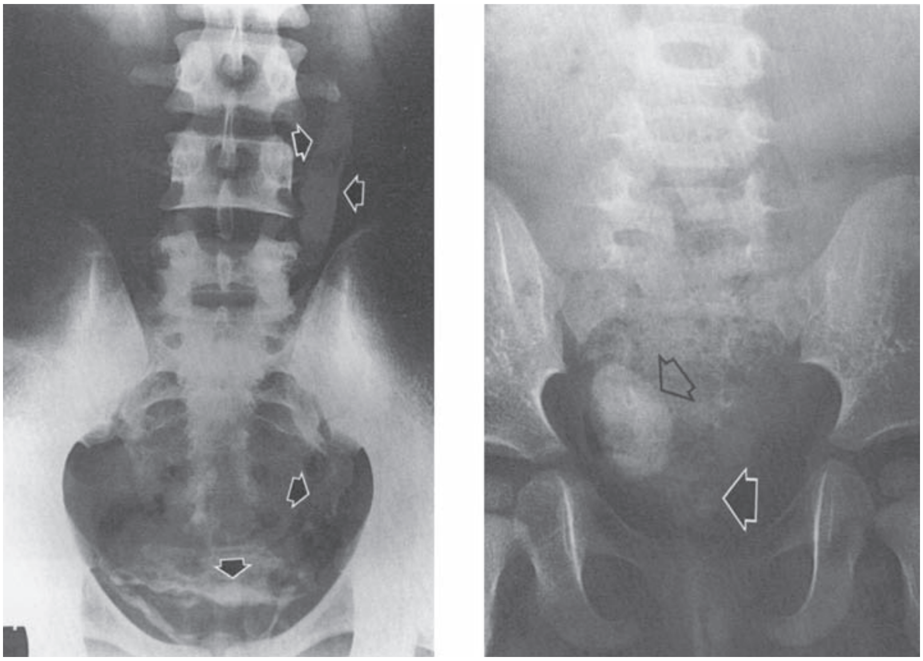
B. Técnica estándar

Después de una radiografía preliminar simple del abdomen, se toman radiografías adicionales a intervalos después de la inyección intravenosa de medio de contraste que contiene iodo. Los riñones normales excretan con prontitud los agentes de contraste, casi por completo, mediante filtración glomerular.

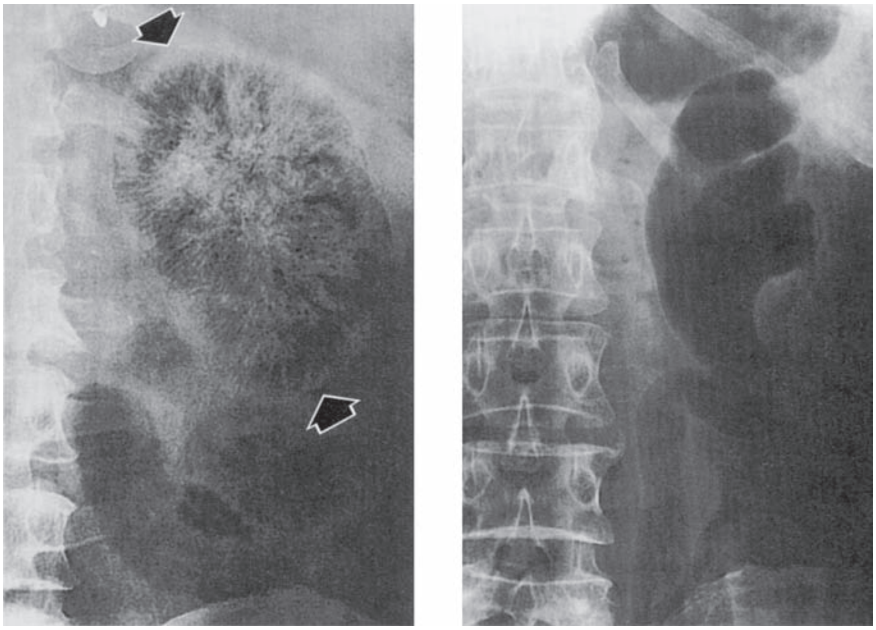
El volumen y la velocidad de inyección del medio de contraste, además de la cantidad y el tipo de radiografías tomadas, varía por preferencia, tolerancia del paciente y escenario clínico particular.

C. Modificaciones de la técnica

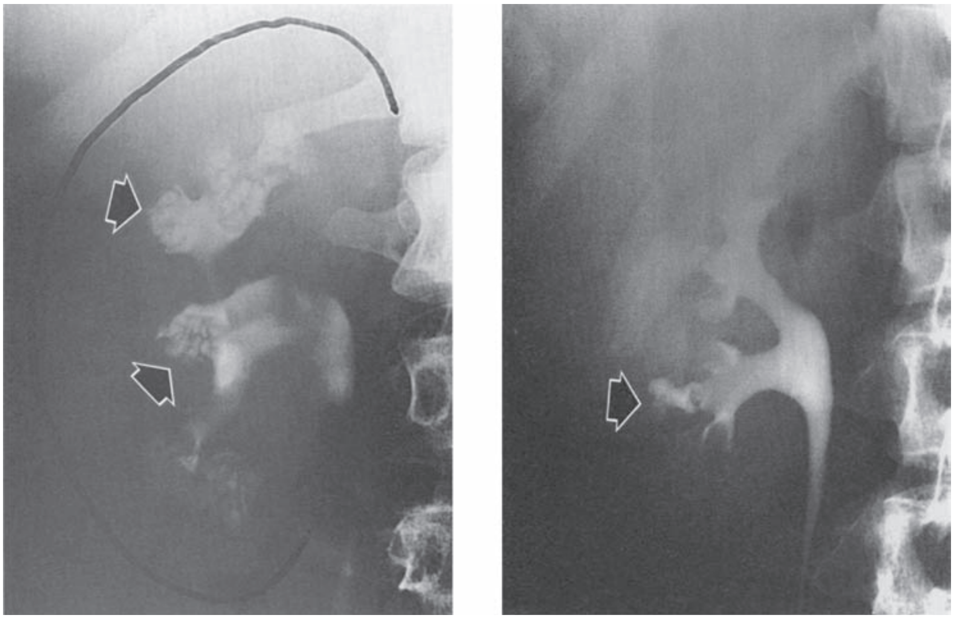
La tomografía radiográfica, la imagen de rayos X de un plano seleccionado en el cuerpo, permite el reconocimiento de estructuras renales que, de otra manera, estarían opacadas en radiografías estándar por sombras extrarrenales, como las debidas a hueso o heces (figura 6.6). La fluoroscopia de imagen intensificada permite el estudio de la dinámica de las vías urinarias. Las radiografías "inmediatas", que se toman en cuanto se ha inyectado un medio rápido (bolo) de contraste, suele mostrar una nefrografía



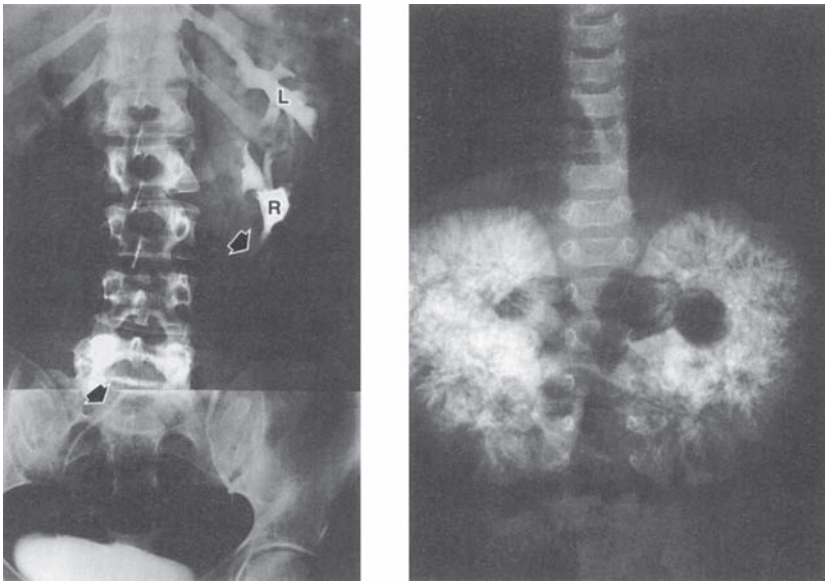
▲ **Figura 6.2.** Radiografías simples del abdomen con radioopacidades anormales. ***Izquierda:*** Calcificación por esquistosomiasis (*flechas*) en la vejiga y el uréter izquierdo. Hombre de 19 años de edad nativo de Adén (Yemen) con pérdida de peso y hematuria. ***Derecha:*** Cálculo vaginal grande (*flecha abierta*) y cálculo vesical pequeño, apenas visible (*flecha sólida*). Niña de 4 años con seno urogenital común.



▲ **Figura 6.3.** Radiografías simples del abdomen con radioluminosidad anormal. ***Izquierda:*** pielonefritis enfisematosa. Patrón estriado intersticial de gas radiolúcido a través de todo el riñón izquierdo. Cambios similares estaban presentes en el riñón derecho. Hombre diabético de 58 años de edad con piuria y choque séptico. ***Derecha:*** pielograma de gas. No hay gas intersticial, pero el gas llena cálices dilatados del riñón izquierdo, la pelvis y el uréter. Mujer diabética de 50 años de edad con septicemia e infección de vías urinarias superiores izquierdas debido a microorganismos formados por el gas.



▲ **Figura 6.4.** Urografías intravenosas anormales. ***Izquierda:*** poliquistosis renal medular. Ectasia tubular medular pronunciada (*flechas*) de todo el riñón izquierdo. Hallazgos similares estuvieron presentes en las pirámides del polo superior del riñón izquierdo, y pequeños cálculos medulares estaban presentes en algunas áreas de ectasia tubular en ambos riñones. Mujer de 34 años de edad con brotes repetidos de escalofríos, fiebre y dolor en el flanco izquierdo. ***Derecha:*** tuberculosis renal. Cavidad irregular de la pirámide del polo inferior (*flecha*). Mujer de 22 años de edad con urocultivo positivo para tuberculosis.



▲ **Figura 6.5.** Urografías intravenosas anormales. ***Izquierda:*** ectopia fusionada cruzada. Composición de dos radiografías de una urografía intravenosa que muestra riñón derecho ectópico (R) fusionado con el riñón izquierdo (L). El uréter derecho (*flechas*) cruza la línea media y entra de manera normal en el lado derecho de la vejiga. Mujer sana de 31 años de edad que es posible donante de riñón. ***Derecha:*** poliquistosis renal infantil. Riñones muy grandes con patrón en rayos radioopacos que irradian de la corteza. Veintiseis horas después de la administración de medio de contraste intravenoso. Niña de cuatro meses de edad con masas abdominales bilaterales.

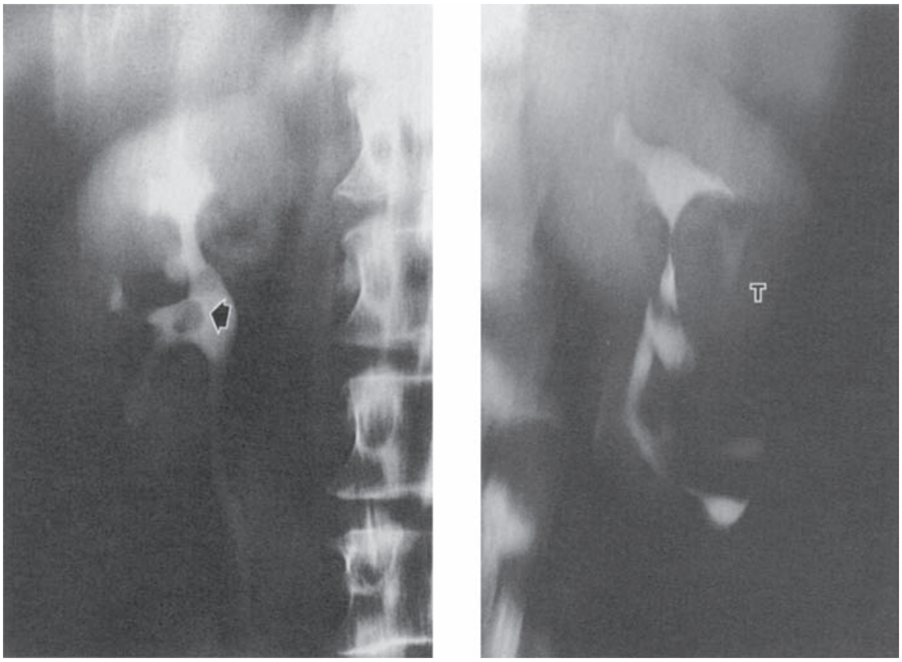


Figura 6.6. Tomografía radiográfica. La tomografía se usa para obtener imágenes de un plano corporal. La técnica se usaba de manera amplia en urorradiología, y a menudo permitía mostrar lesiones que de otra manera estaban ocultas por tejidos suaves suprayacentes o sombras intestinales que las oscurecían. Sin embargo, la tomografía computarizada (CT) está reemplazando con rapidez a las urografías intravenosas convencionales y, por tanto, también está declinando el uso de la tomografía. ***Izquierda:*** carcinoma de células de transición. El tumor en la pelvis (*flecha*) se muestra con claridad y libre de sombras de gas que lo oscurezcan, presentes en las radiografías no tomográficas. Hombre de 56 años de edad con antecedentes de cálculos renales. ***Derecha:*** carcinoma de células renales (T). El desplazamiento de las estructuras colectoras de la parte media del riñón y un defecto del nefrograma se ven libres de sombras fecales del ángulo esplénico del colon, que estaban presentes en las radiografías no tomográficas. Mujer de 44 años de edad con fiebre, pérdida de peso, anemia y antecedentes de nefroctomía contralateral por carcinoma, 15 años antes.

densa y permite mejor visualización de los contornos renales. Los dispositivos de compresión abdominal (ureteral) obstruyen de manera temporal las vías urinarias superiores en la EU y mejoran el llenado de las estructuras colectoras renales. Las radiografías “demoradas”, que se toman horas después o al día siguiente, pueden aportar información útil. Las radiografías “erguidas”, tomadas con el paciente de pie o erguido en parte, revela el grado de movilidad y drenado de los riñones y, si se toman en cuanto el paciente ha orinado (radiografía “posmicción”), muestran cualquier orina residual en la vejiga.

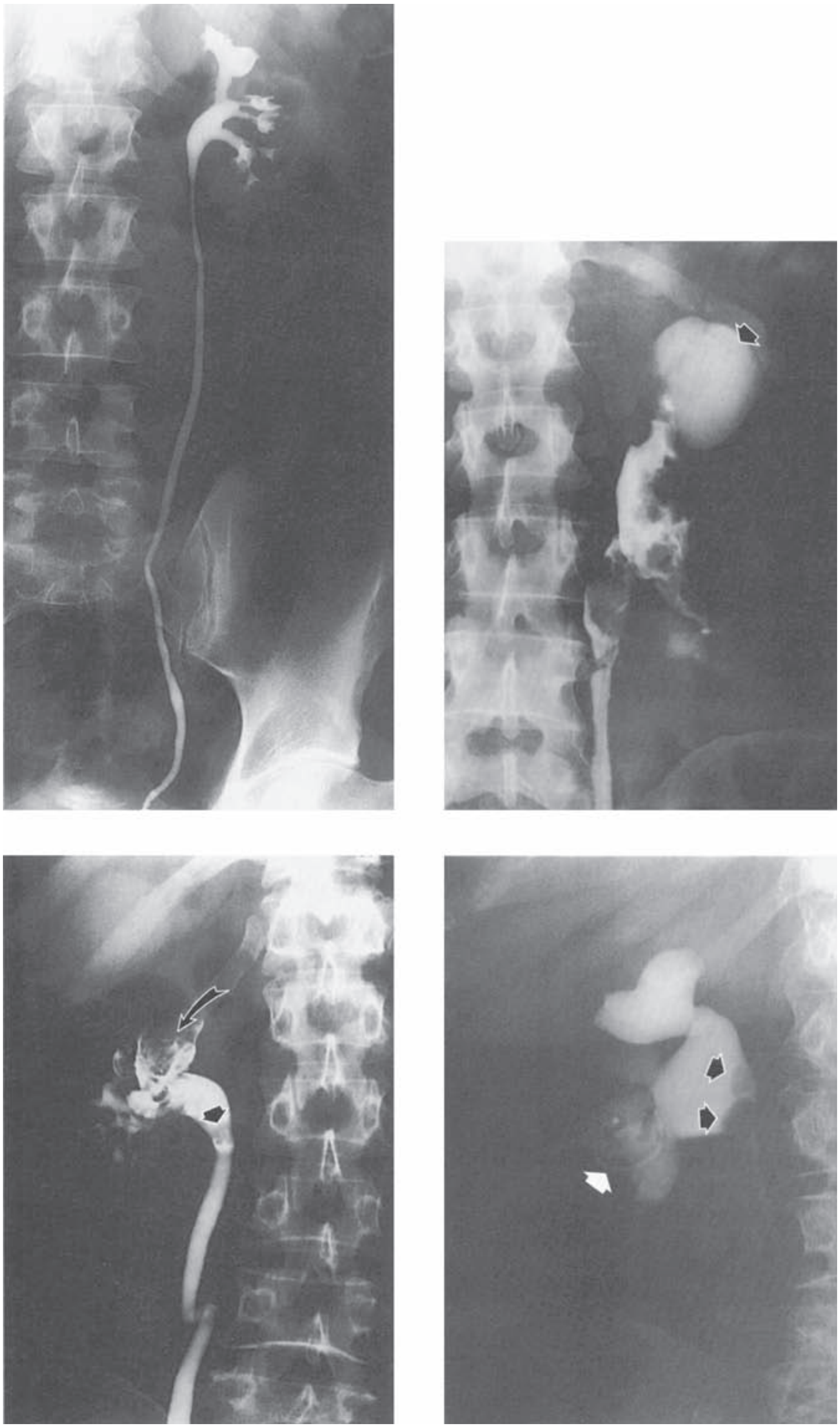
Urografías retrógradas

La urografía retrógrada es un procedimiento muy poco invasor y que requiere cistoscopia, además de la colocación de sondas en los uréteres. Un medio de contraste radioopaco se introduce en los uréteres o las estructuras renales colectoras a través de sondas ureterales (figuras 6.7 y 6.8), y se toman las radiografías del abdomen. Un urólogo o un urorradiólogo intervencionista experimentado es quien debe realizar este estudio. Es necesario usar algún tipo de anestesia general, y el procedimiento en ocasiones causa más adelante morbilidad o infección de las vías urinarias.

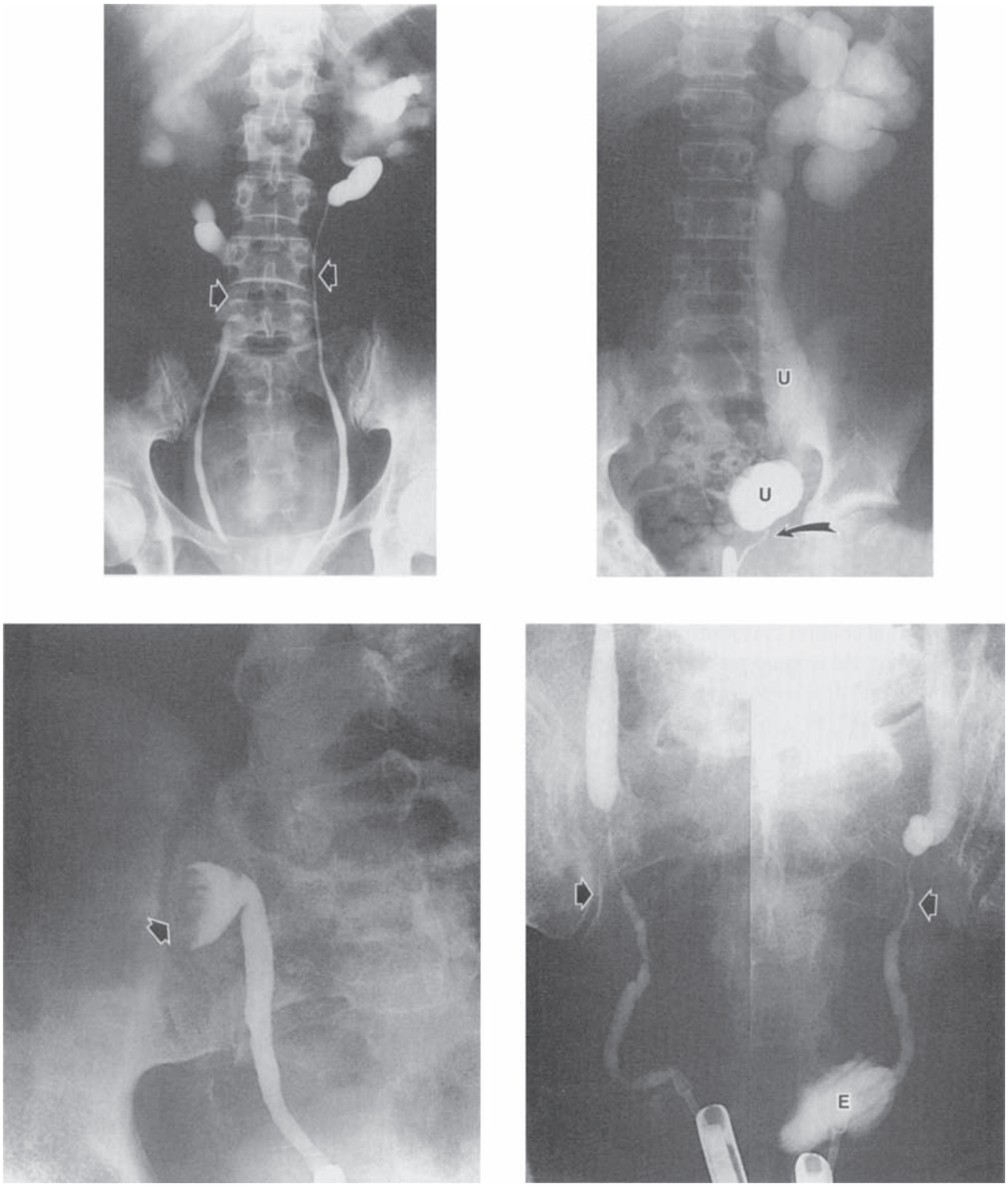
Es posible que se requieran urografías retrógradas si las intravenosas o las urografías CT (CTU) no son satisfactorias, si el paciente tiene antecedentes de reacciones adversas a medios de contraste intravenosos, o si no están disponibles o son inapropiados otros métodos imagenológicos.

Urografías percutáneas

La obtención del contorno de las estructuras colectoras renales y los uréteres por sonda percutánea suele hacerse cuando ha fallado o está contraindicada la urografía intravenosa o retrógrada, o cuando hay una sonda de nefrostomía en el lugar y se desea la delimitación del sistema colector. En el caso de estudios anterógrados, el medio de contraste se introduce mediante sondas de nefrostomía (nefrostografía) o por inyección directa en las estructuras colectoras renales por



▲ **Figura 6.7.** Urografías retrógradas y nefrostografías; no se muestran los uréteres inferiores. ***Imagen superior izquierda:*** urografía retrógrada normal. Las estructuras colectoras intrarrenales, la pelvis y el uréter son normales. Hombre adulto con hematuria microscópica y urografía intravenosa previa con aspectos técnicos insatisfactorios. ***Imagen superior derecha:*** carcinoma epidermoide. Defectos marcados de llenado irregular que afectan cálices, pelvis y uréter proximal, con cavidad con abscesos comunicantes en el polo superior (*flecha*). El riñón también muestra metaplasia epidermoide y cálculos contenidos. Mujer de 51 años de edad con antecedentes de dos semanas de celulitis y dolor a la palpación en el flanco izquierdo. ***Imagen inferior izquierda:*** carcinoma de células de transición. Deformidad notable con defectos de llenado en los cálices del polo superior derecho (*flecha curva*) y coágulos sanguíneos en los cálices inferiores y en la unión ureteropélvica (*flecha recta*). Hombre de 65 años de edad con hematuria macroscópica y dolor en el flanco derecho. ***Imagen inferior derecha:*** bolas micóticas. Nefrostografía que revela dos defectos de llenado (*flechas*) en la pelvis renal. Material micótico abundante aspirado a través de sonda de nefrostomía. Mujer diabética de 65 años de edad que ha experimentado nefrectomía izquierda, con sonda de nefrostomía percutánea (*flecha blanca*) por obstrucción del riñón izquierdo.



▲ **Figura 6.8.** Urografías retrógradas anormales. ***Imagen superior izquierda:*** fibrosis retroperitoneal idiopática. Estrechamiento suave de ambos uréteres medios (*flechas*), con ureterectasia proximal bilateral e hidronefrosis. Mujer de 51 años de edad sin síntomas urinarios. ***Imagen superior derecha:*** obstrucción ureteral funcional. La obstrucción se debe a disposición muscular anormal congénita en el uréter más distal (*flecha curva*). Hidronefrosis pronunciada y dilatación de uréter (U) proximal al segmento corto del uréter anormal. Niño de 13 años de edad con infecciones repetidas de vías urinarias. ***Imagen inferior izquierda:*** carcinoma de células de transición del uréter. No ha pasado medio de contraste más allá del tumor ureteral derecho, grande y voluminoso (*flecha*). El ensanchamiento ureteral debajo del tumor es distintivo y en ocasiones se le denomina signo de la "copa de champaña" (en este caso, la copa está inclinada a un lado). Hombre de 76 años de edad con riñón derecho que no funciona. ***Imagen inferior derecha:*** estenosis ureteral secundaria a extensión de carcinoma de colon. Estrechamiento ureteral distal bilateral (*flechas*) con obstrucción de las vías superiores. Composición de urografías retrógradas separadas. E = extravasación no intencional cerca de la punta de la sonda ureteral izquierda. Hombre de 76 años de edad con cáncer de colon sigmoide.

medio de una punción percutánea a través de la espalda del paciente. Las urografías retrógradas percutáneas de las vías urinarias superiores se realizan mediante la inyección retrógrada de medio de contraste a través de la apertura de una ureterostomía o pielostomía de la piel (ureterografía de la piel, urografía de la piel) o a través del orificio de un conducto interpuesto, por lo general un segmento del intestino delgado (radiografía de asa intestinal).

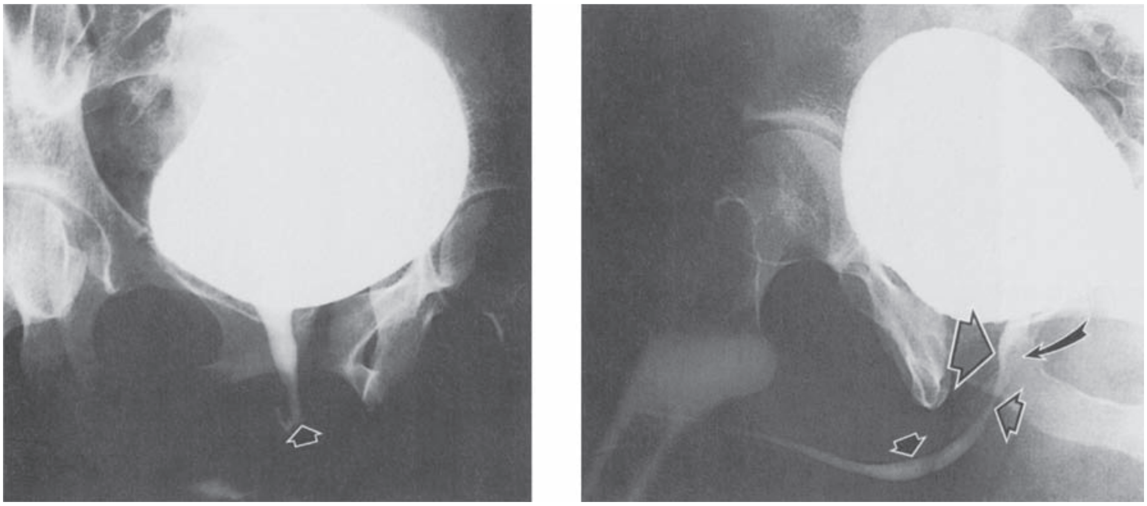
3. Cistografía, cistouretrografía de micción y urodinámica (figuras 6.9 a 6.12): la instilación directa de medio de contraste en la vejiga urinaria (cistografía) permite una exploración más enfocada en la vejiga. El medio de contraste suele instilarse mediante una sonda trasuretral, pero puede administrarse, si es necesario, mediante una punción vesical suprapúbica percutánea. En el caso de estudios urodinámicos, se emplean transductores de presión dentro de la luz vesical y el recto para la medición dinámica de la presión intraluminal e intraabdominal, respectivamente. Las radiografías pueden adquirirse mediante una técnica estándar de arriba a abajo o durante la fluoroscopia. Las cistouretrografías de micción son radiografías de la vejiga y la uretra obtenidas durante la micción. La cistografía y la cistouretrografía son técnicas radiológicas importantes para la detección de reflujo vesicoureteral y pueden usarse en el trabajo con pacientes que padecen incontinencia urinaria por estrés. La cistografía con CT (CT de la pelvis después de la instilación de medio de contraste diluido en la vejiga) ha resultado útil en la evaluación de ruptura traumática de la vejiga.

4. Uretrografía (figuras 6.13 a 6.15): pueden tomarse imágenes radiográficas de la uretra mediante la inyección retrógrada de líquido radioopaco o, de manera anterógrada, con cistouretrografía de micción, o con micción seguida de EU. Se aplica la técnica anterógrada cuando se sospechan lesiones de la uretra posterior, como la de las válvulas uretrales posteriores; la técnica retrógrada es más útil para examinar la uretra anterior (peneana). También puede evaluarse la uretra mediante la MRI adecuada, empleando imagenología de cortes delgados, con un campo de visión pequeño. Por ejemplo, la MRI puede mostrar con facilidad un tumor uretral o divertículos (Ryu y Kim, 2001).

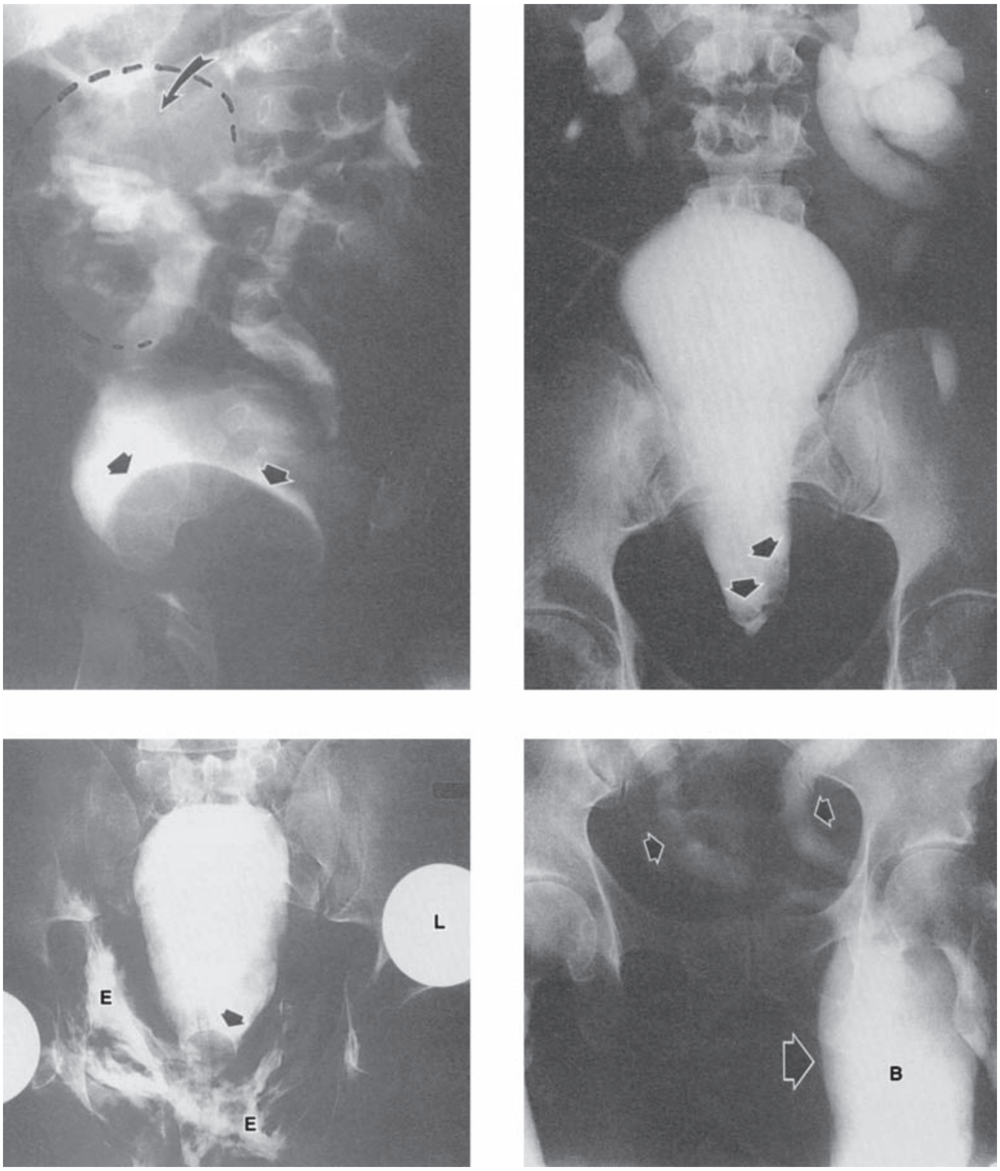
5. Vasografía (figura 6.16): la vesiculografía vasoseminal se usa con más frecuencia en la investigación de la esterilidad masculina. El medio de contraste radioopaco se introduce en el sistema de conductos por inyección directa en el conducto eyaculador después de panendoscopia o, con más frecuencia, por inyección en el conducto deferente después de que se ha expuesto por medios quirúrgicos a través de una pequeña incisión en el cuello escrotal.

6. Linfangiografía: desde hace mucho se ha abandonado la linfangiografía, reemplazada por CT y MRI.

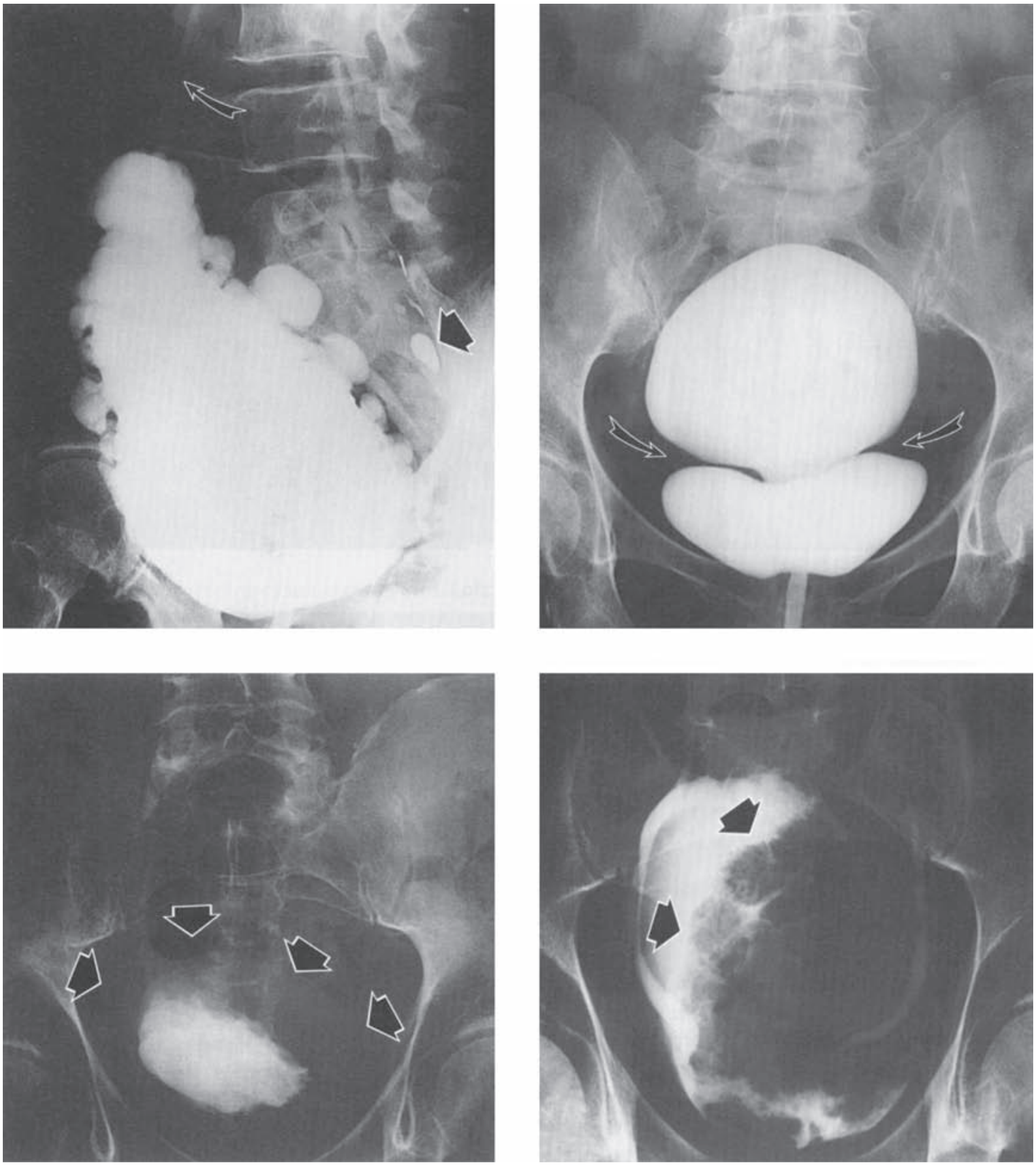
7. Angiografía: casi 50 años después de que Seldinger describió las técnicas para la arteriografía percutánea, la angiografía con sonda sigue jugando un papel limitado en el tratamiento de algunos trastornos urológicos, pero se le está



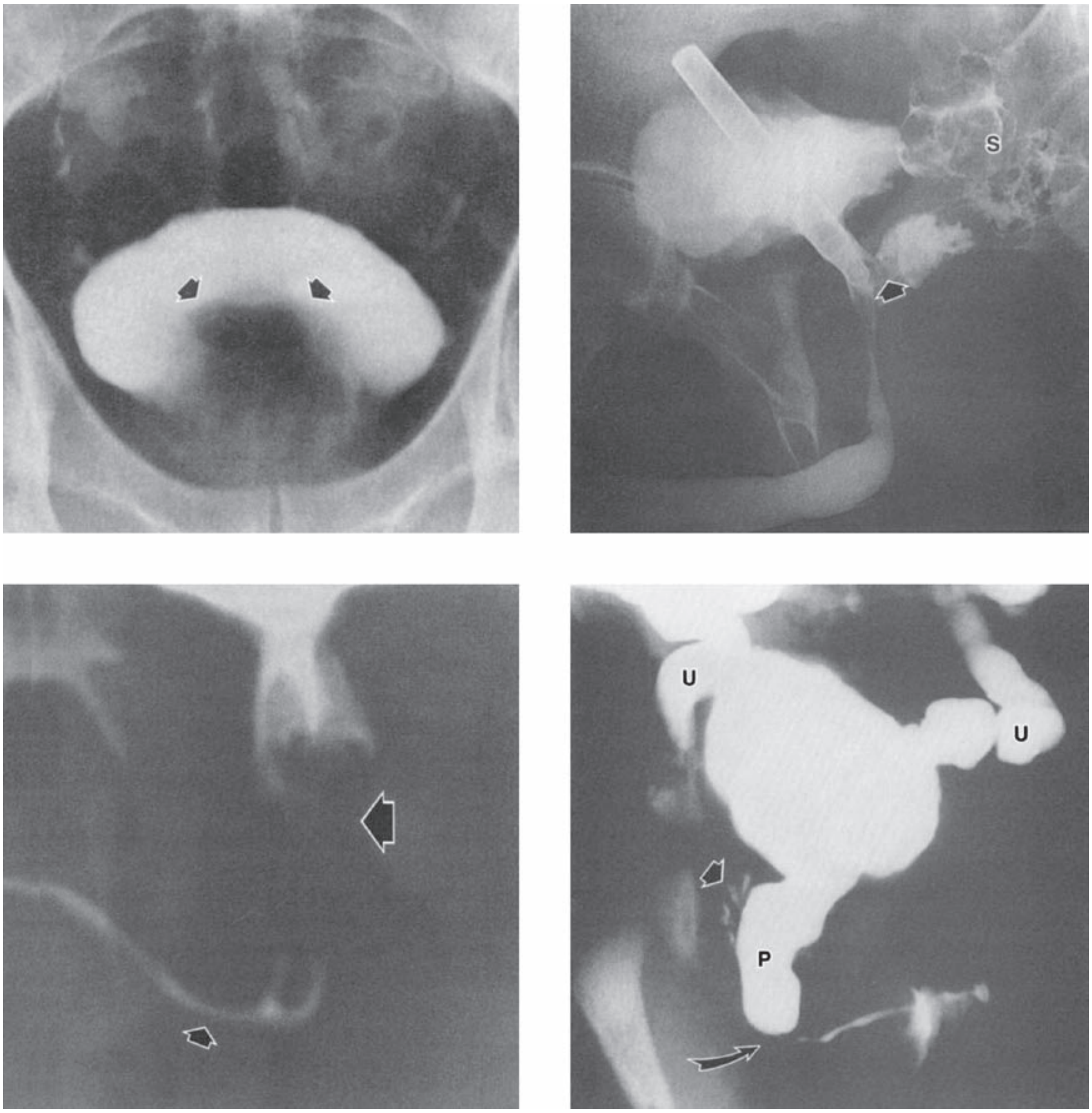
▲ **Figura 6.9.** Cistouretrografías de micción normales. ***Izquierda:*** vejiga y uretra femenina normales. La flecha indica el meato uretral. Mujer de 22 años de edad con síntomas en la micción. ***Derecha:*** uretra peneana normal. Flecha abierta grande = uretra prostática; flecha abierta pequeña = uretra membranosa; flecha cerrada = uretra peniana; flecha curva = *veru montanum*. Hombre de 27 años de edad con dolor vago en el cuadrante abdominal inferior izquierdo y los testículos.



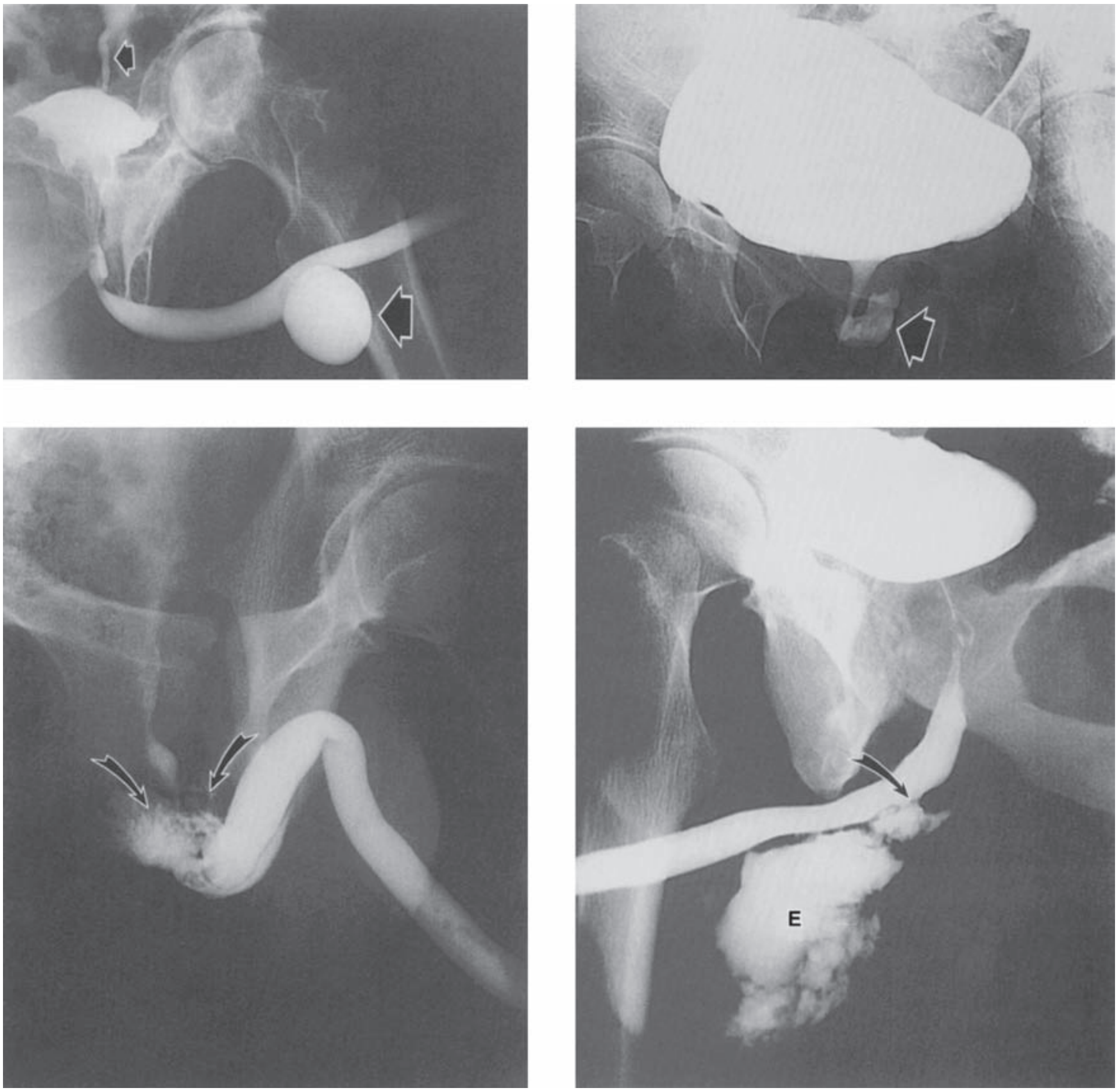
▲ **Figura 6.10.** Cistografías anormales: cistografías retrógradas o "cistografías" como parte de estudios de urografía intravenosa. ***Imagen superior izquierda:*** ureterocele ectópico. Ureterocele gigante (*flechas rectas*) para la porción superior hidronefrótica, sin funcionamiento (*flecha curva*) de riñón derecho dúplex. Niña de nueve meses de edad con infecciones de las vías urinarias. ***Imagen superior derecha:*** lipomatosis pélvica. Vejiga con forma de pera y radioluminosidad aumentada de los tejidos pélvicos suaves secundaria a lipomatosis pélvica de gravedad suficiente para producir dilatación obstructiva de las vías urinarias superiores. Defectos de llenado (*flechas*) en la base de la vejiga debidos a cistitis glandular. Hombre de 62 años de edad con dolor intermitente en el flanco izquierdo. ***Imagen inferior izquierda:*** ruptura de la uretra membranosa. Vejiga con forma de pera secundaria a extravasación extraperitoneal (E) y hematoma perivesical. Flecha = globo inflado de sonda de Foley. Hombre de 41 años de edad con trasplante renal, después de un accidente automovilístico que produjo fracturas en el hueso pélvico, separación de las articulaciones sacroilíacas y dislocación de la prótesis de cadera izquierda (L) pero no la derecha (el paciente tiene prótesis de cadera). ***Imagen inferior derecha:*** hernia vesical. Ureterectasia obstructiva bilateral (*flechas pequeñas*) secundaria a herniación notable de toda la vejiga (*flecha larga*, B) en la región inguinal. Hombre de 1.65 m (5″ 5′), 102 kg (225 lb) y 53 años de edad con panículo que alcanza el muslo medio y que se queja de dificultad para orinar.



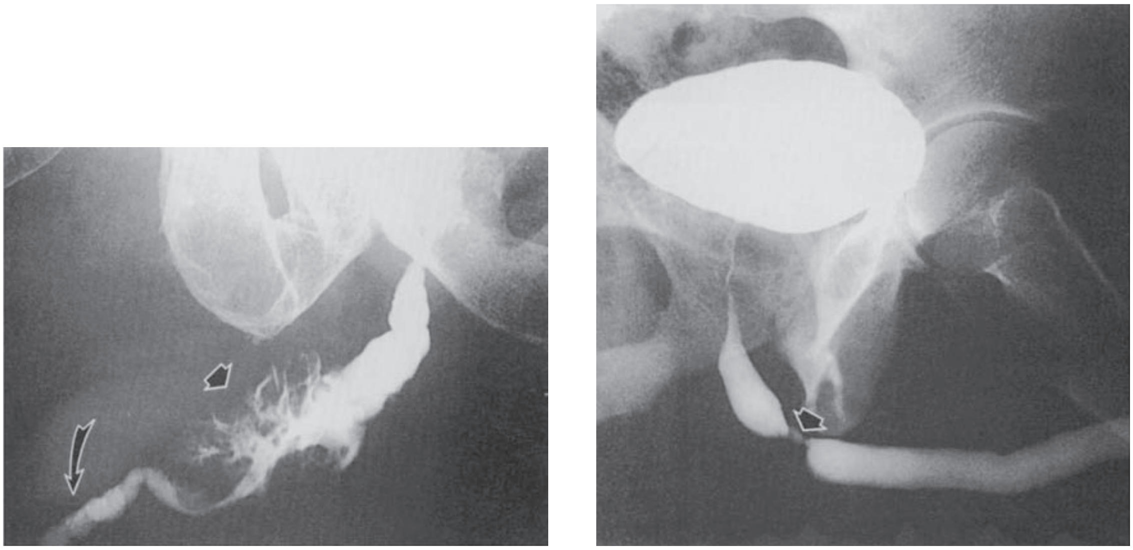
▲ **Figura 6.11.** Cistografías anormales: cistografías retrógradas o "cistografías" como parte de estudios de urografía intravenosa. ***Imagen superior izquierda:*** vejiga neurogénica. Esta vejiga tiene forma de "árbol de Navidad", con tuberación macroscópica y muchos divertículos. Medio de contraste mielográfico residual en el conducto raquídeo (*flecha recta*). Reflujo vesicoureteral derecho (*flecha curva*). Hombre de 70 años de edad con incontinencia urinaria. ***Imagen superior derecha:*** vejiga congénita "en reloj de arena". La banda muscular concéntrica transversa (*flechas*) separa los segmentos vesicales superior e inferior, ambos contraídos y vaciados al mismo tiempo y por completo con la micción. Mujer de 66 años de edad con incontinencia urinaria por estrés. ***Imagen inferior izquierda:*** enfermedad de Hodgkin de la vejiga. Engrosamiento global de la pared vesical (*flechas*), más evidente a la izquierda. Hombre de 54 años de edad con enfermedad de Hodgkin generalizada. ***Imagen inferior derecha:*** carcinoma vesical de células de transición capilares. Masa vesical enorme (12 cm) con forma de coliflor (*flechas*) que llena casi toda la vejiga. "Cistografía" de una urografía intravenosa en un hombre de 40 años de edad con tumor vesical recurrente.



▲ **Figura 6.12.** Próstata anormal y uretra posterior: cistografías y uretrografías. ***Imagen superior izquierda:*** hiperplasia prostática benigna. Agrandamiento notorio de la próstata que produce elevación marcada (*flechas*) de la base de la vejiga. La vejiga muestra pequeños divertículos y ligera trabeculación. Urografía intravenosa (cistografía) en un hombre de 65 años de edad con antecedentes de síntomas de micción obstructiva. ***Imagen superior derecha:*** cuerpo extraño (cubierta de un delineador de ojos) alojado en la vejiga y la uretra prostática, con fístula uretrorrectal. El medio radioopaco entra en el recto y el colon sigmoide (S) a través de una fístula (*flecha*) de la uretra prostática. Uretrografía prostática en un hombre de 43 años de edad. ***Imagen inferior izquierda:*** rabdomiosarcoma de próstata. Defectos de llenado lobulados (*flecha larga*) que afectan la uretra prostática ensanchada. Cistouretrografía de micción en un niño de cinco años de edad con dificultades para orinar. Flecha pequeña = uretra peneana. ***Imagen inferior derecha:*** válvulas uretrales posteriores. Dilatación marcada y uretra prostática alargada (P), con reflujo en los conductos prostáticos (*flecha recta*) secundarias a válvulas uretrales posteriores (*flecha curva*) con reflujo vesicoureteral vesical en uréteres dilatados (U). Cistouretrografía de micción en un niño de 10 días de edad.



▲ **Figura 6.13.** Uretras anteriores anormales: cistouretrografías de micción y uretrografías retrógradas. ***Imagen superior izquierda:*** cistouretrografía de micción en un hombre de 78 años de edad con antecedentes de divertículos uretrales de etiología desconocida. Divertículo uretral anterior de 4 cm (*flecha larga*) y reflujo vesicoureteral izquierdo (*flecha pequeña*). ***Imagen superior derecha:*** Divertículo uretral en una mujer. Divertículo grande e irregular (*flecha*). Cistouretrografía de micción en una mujer de 51 años de edad con dificultades para orinar y sospecha de estenosis uretral. ***Imagen inferior izquierda:*** uretra rota. Extravasación de medio de contraste alrededor de la uretra membranosa (*flechas*). Uretrografía retrógrada en un adolescente de 16 años de edad en que un traumatismo perineal cerrado fue seguido de secreción uretral hemorrágica e incapacidad para orinar. ***Imagen inferior derecha:*** fístula uretroescrotal. Extravasación (E) en tejidos extrauretrales de una fístula en la uretra bulbosa (*flecha*). Uretrografía retrógrada en un hombre de 26 años de edad después de uretroplastia terminoterminal por estenosis.



▲ **Figura 6.14.** Uretras anteriores anormales: uretrografías retrógradas. ***Izquierda:*** carcinoma uretral. Llenado de vías y conductos sinusales irregular en un carcinoma epidermoide grande de la uretra bulbocavernosa (*flecha recta*). Hay varias estenosis transversas delgadas de la uretra peniana (*flecha curva*). Hombre de 75 años de edad con síntomas de micción obstructiva y antecedentes de 30 años de estenosis uretrales que requieren dilatación. ***Derecha:*** estenosis uretral focal (*flecha*). Hombre de edad media con síntomas de micción obstruida que niega uretritis previa.

reemplazando con CT o MRI para exploraciones diagnósticas. Aunque se trata de una técnica de imagenología establecida, con valor probado y una incidencia aceptable de complicaciones y morbididad, la angiografía requiere una invasión moderada y es un poco costosa.

Arteriografías aortorrenal y renal selectiva (figura 6.17)

Los estudios arteriográficos convencionales se realizan de manera casi exclusiva mediante punción percutánea con aguja y canalización de las arterias femorales primitivas. Se obtienen imágenes en secuencias rápidas durante la inyección de contraste no iónico. Las aortografías en el nivel de los vasos renales son seguidas por canalización selectiva de las arterias renales. La angiografía con CT y MR requiere inyección periférica de medio de contraste con adquisición de imágenes rápidas a través de la región de interés mientras se sostiene la respiración. La angiografía con CT ofrece resolución espacial más elevada que la angiografía de resonancia magnética (MRA), pero conlleva los riesgos de exposición a la radiación y uso de contraste iodado.

Las principales indicaciones para la arteriografía renal son sospecha de estenosis de la arteria renal (hipertensión renovascular), malformaciones vasculares, embolización de tumores para minimizar la pérdida de sangre quirúrgica o tratamiento de tumores hemorrágicos y traumatismo. Es poco común la angiografía renal diagnóstica para mostrar la anatomía vascular renal, porque esta información puede obtenerse sin invasión. Algunas complicaciones por angiografía con sonda convencional son hemorragia en el sitio de la punción, alergia al medio de contraste o nefrotoxicidad y émbolos renales o distales.

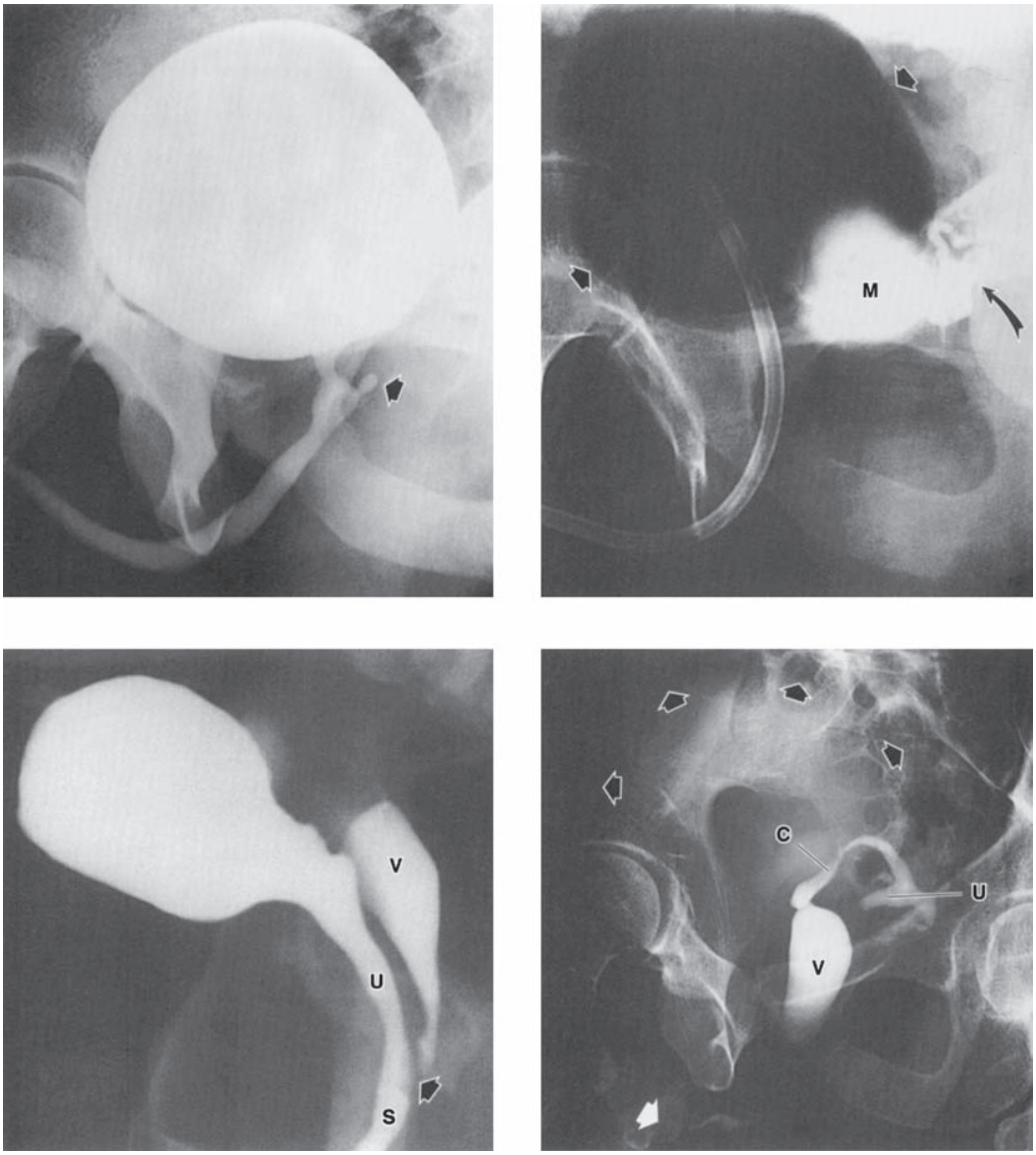
Venacavografía inferior y venografía selectiva (figuras 6.18 y 6.19)

Las venas femorales primitivas o, con menos frecuencia, las venas yugulares internas, se sondean para angiografía de la vena cava inferior, y las venas renal y suprarrenal. Hoy en día, la venografía se utiliza en muy pocas ocasiones porque la información puede obtenerse mediante imágenes de corte transversal (CT o MRI) en casi todos los casos. Las venografías suprarrenal y renal se realizan en ocasiones para muestreo venoso para localizar secreción hormonal en pacientes con estudios de imagen no invasivos indeterminados.

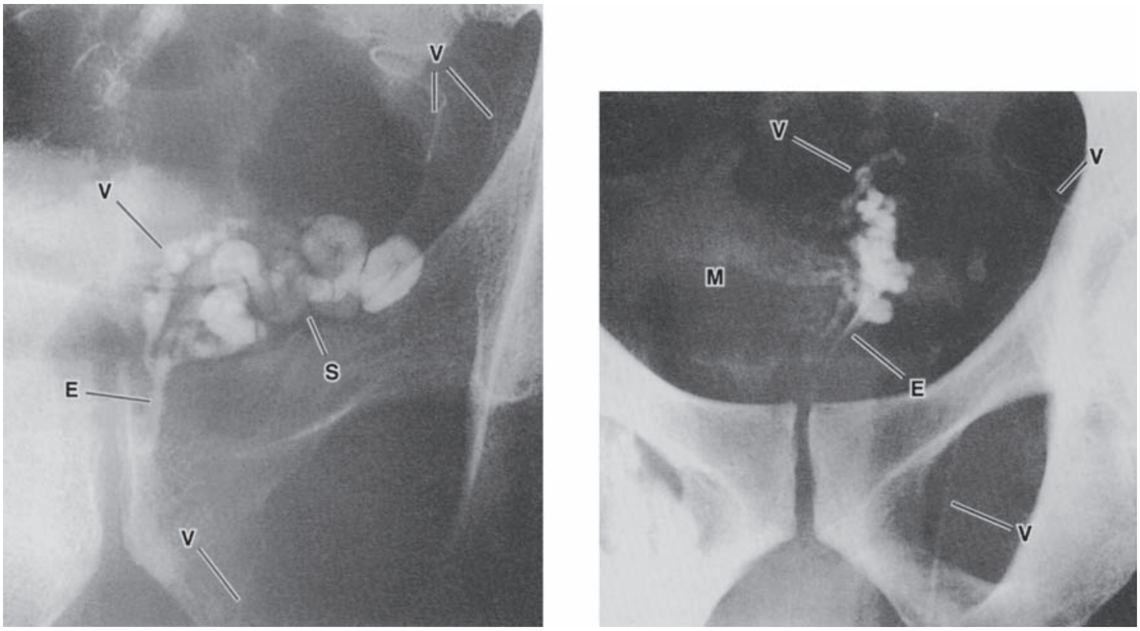
Angiografías urológicas diversas

Aunque la angiografía tiene poco o nulo valor en la exploración de uréter, vejiga, glándulas suprarrenales y próstata, las angiografías de estas estructuras pueden estar indicadas en situaciones clínicas determinadas, en cuyo caso los estudios suelen "personalizarse" de acuerdo con el problema clínico. En esta era de varios métodos de corte transversal, estos procedimientos se emplean en pocas ocasiones.

Aunque no son comunes, los estudios del cuerpo cavernoso se realizan por inyección directa de material de contraste adecuado en el cuerpo cavernoso del pene. Pueden



▲ **Figura 6.15.** Anomalías genitourinarias congénitas: cistografías de micción y uretrografías retrógradas. ***Imagen superior izquierda:*** utrículo. Excrescencia de la bolsa en la línea media (*flecha*) del *veru montanum* entre orificios de los conductos eyaculadores, que representa quistes del conducto de Müller. ***Imagen superior derecha:*** histografía gaseosa combinada con inyección del utrículo, vista oblicua. M = utrículo dilatado notable (quiste del conducto de Müller); flechas rectas = vejiga distendida con aire; flecha curva = llenado parcial coincidente o vesícula seminal izquierda y conducto deferente. Hombre de 34 años de edad con tenesmo vesical, polaquiuria y sospecha de eyaculación retrógrada. ***Imagen inferior izquierda:*** seno urogenital común. Unión de la vagina (V) y la uretra (U) (en la *flecha*) en un seno urogenital común (S). Cistouretrografía de micción en una lactante de tres semanas de edad seudohermafrodita con órganos genitales ambiguos e hiperplasia suprarrenal congénita. ***Imagen inferior derecha:*** seudohermafrodita masculino. La vejiga está distendida con orina (*flechas negras*). En la uretrografía retrógrada por el meato hipospadiaco se ha llenado de manera fortuita y selectiva con medio de contraste un remanente amplio del conducto de Müller que consta de vagina (V), cuello uterino y conducto cervical (C) y útero retrovertido (U). Medio de contraste residual en la uretra hipoplásica anterior (*flecha blanca*). Hombre de 27 años de edad con órganos genitales externos pequeños, hipospadias y dolor perineal.



▲ **Figura 6.16.** Vesiculografía vasoseminal (vasografía). ***Izquierda:*** vesiculografía vasoseminal izquierda normal. V = conducto deferente; S = vesícula seminal; E = conducto eyaculador. Hombre de 40 años de edad con hipoespermia. ***Derecha:*** vesiculitas seminal. Vasografía bilateral. La masa (M) producida por la vesícula seminal derecha inflamada y sin llenarse, ha desplazado los conductos eyaculadores (E) hacia la izquierda y empujado el aspecto medial de la vesícula seminal proximal izquierda y el conducto deferente (V). Hombre de 33 años de edad con eyaculaciones dolorosas después de la reparación de varicocele derecho.

resultar útiles para explorar en busca de enfermedad de Peyronie o fibrosis, impotencia, priapismo y lesiones peneanas traumáticas.

ECOGRAFÍA (FIGURAS 6.20 A 6.26)

Fundamentos

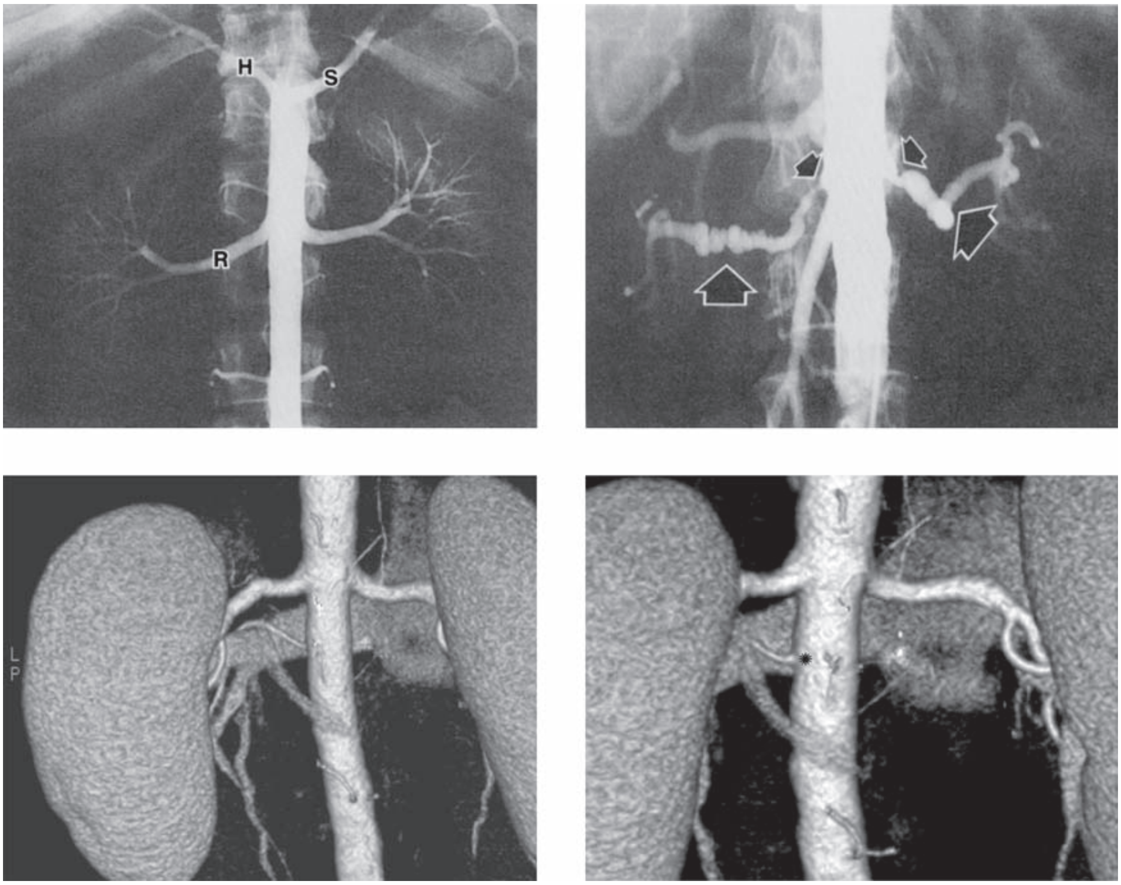
El sonido es la propagación mecánica de cambios de presión, u ondas, a través de un medio deformable. A una frecuencia de onda de 1 ciclo/s (cps) se le denomina hertz (Hz). Las frecuencias de sonido mayores de 20 kHz están más allá del rango de la audición humana y reciben el nombre de **ultrasonido**. La ecografía médica usa el ultrasonido para producir imágenes. Las frecuencias que suelen usarse en ecografía médica se encuentran entre 3.5 y 15 MHz.

Las ondas de ultrasonido para la obtención de imágenes son generadas por transductores, dispositivos que convierten la energía eléctrica en energía sonora, y viceversa. Estos transductores actúan como transmisores y detectores. Las ecografías son imágenes reflejas formadas cuando parte del sonido emitido por el transductor rebota en las interfaces de tejido hacia el transductor. El sonido reflejado por los tejidos estacionarios forma imágenes anatómicas de escala de grises. El sonido reflejado por las estructuras móviles tiene una frecuencia alterada debido al efecto Doppler. Al determinar el desplazamiento Doppler, la dirección del flujo vascular y la velocidad puede decodificarse de manera gráfica (Doppler espectral) o mediante color (Doppler a color). Un método más sensible para detectar el flujo, al que se le denomina Doppler de poder, está disponible en el equipo moderno. Esta técnica muestra en pantalla la potencia integrada de la señal Doppler más que el desplazamiento medio de la frecuencia Doppler. La dirección o velocidad del flujo no se despliega en el modo de poder. Los agentes de contraste intravasculares más nuevos proporcionan imágenes más exquisitas de la vascularidad, y es probable que su uso se incremente en los años venideros (Ascenti, *et al.*, 2007; Fan, *et al.*, 2008).

Las imágenes obtenidas mediante ultrasonido se actualizan con rapidez en una pantalla de video, proporcionando una descripción anatómica de corte transversal del sitio estudiado. Los cuadros individuales pueden congelarse durante una exploración para el análisis y la grabación libres de movimiento, o pueden grabarse imágenes de cine como video digital.

Aplicaciones clínicas

La ecografía suele usarse para la evaluación de riñón, vejiga urinaria, próstata, testículos y pene.

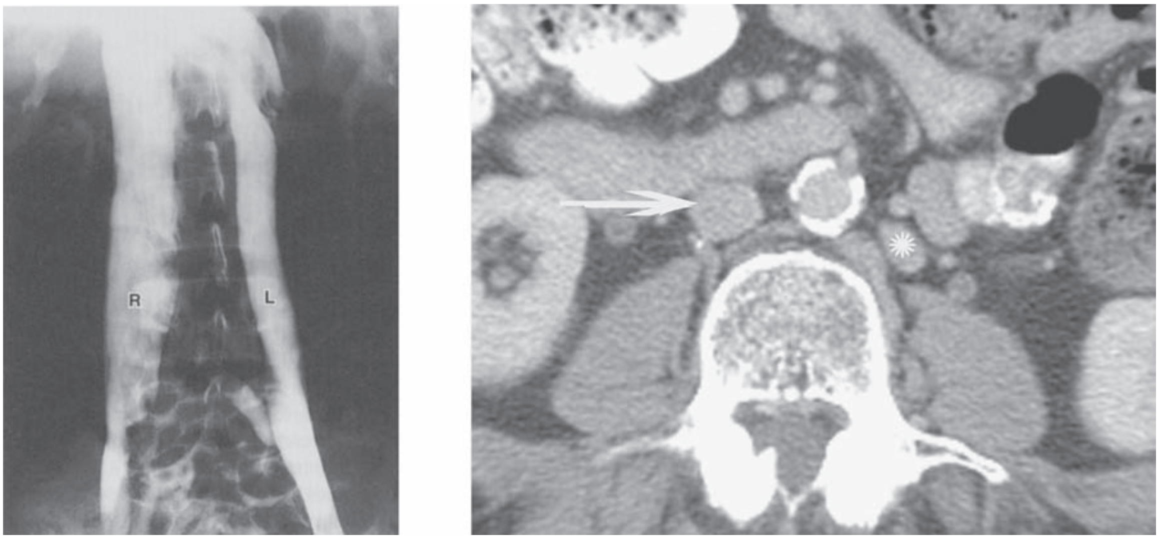


▲ **Figura 6.17.** Angiografía: arteriografía aortorrenal. ***Imagen superior izquierda:*** aortograma abdominal normal. La sonda aórtica está oculta por la aorta normal con opacidad. Se muestran bien las arterias renales derecha (R) e izquierda y las ramas, al igual que las arterias esplénica (S) y hepática (H) que surgen del eje celíaco. La arteria mesentérica superior está sobreimpuesta a la silueta aórtica y no es visible aquí. Mujer saludable de 28 años de edad que puede ser donante de riñón. ***Imagen superior derecha:*** estenosis arterial renal bilateral. Aspecto angiográfico y ubicación de estenosis típicos causados por aterosclerosis (*flechas pequeñas*) y displasia fibromuscular (*flechas largas*). Mujer de 58 años de edad con soplos abdominales y antecedentes de 16 años de hipertensión. ***Imagen inferior izquierda:*** angiografía CT 3D coronal que muestra arteria renal izquierda accesoria inferior (vista posterior). ***Imagen inferior derecha:*** el origen de la arteria renal accesoria izquierda (*asterisco*) se muestra mejor al girar el modelo en el plano axial. Hombre de 65 años de edad sometido a evaluación previa a cirugía para nefrectomía parcial laparoscópica.

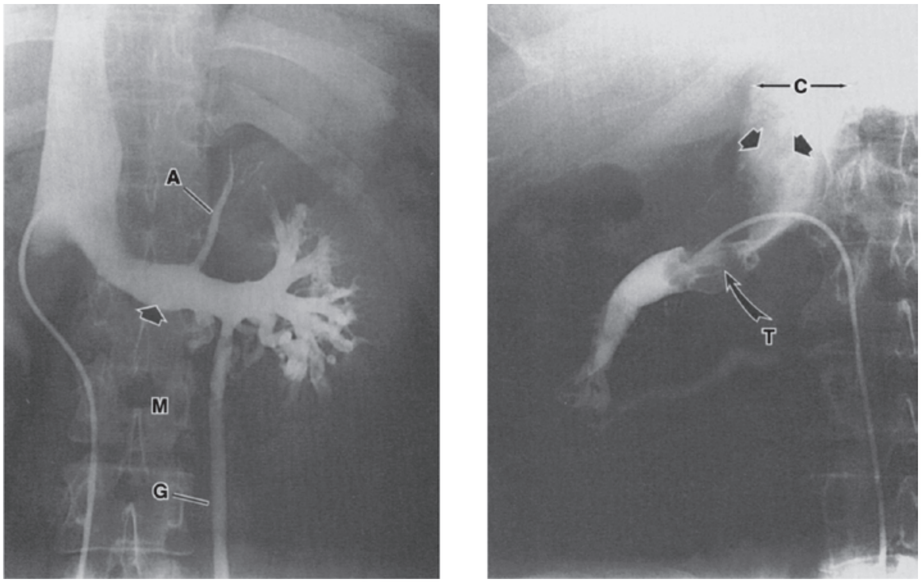
La ecografía suele ser útil para la evaluación del tamaño y el crecimiento renales. También es útil para clasificar por prioridad a los pacientes con insuficiencia renal. Por ejemplo, pequeños riñones ecogénicos sugieren enfermedad parenquimatosa renal (médica), mientras que un sistema pielocalicial dilatado indica una causa obstructiva de insuficiencia renal, que tal vez sea reversible.

La ecografía renal es útil para la detección y caracterización de masas renales. La ecografía proporciona un método efectivo para distinguir entre quistes corticales benignos y lesiones renales sólidas que pueden ser cancerosas. Debido a que la lesión renal más común es un simple quiste cortical, la ecografía es un método adecuado para su costo que confirma este diagnóstico. La ecografía también puede utilizarse para seguimiento de quistes de complicación media detectados en la CT, como quistes hiperdensos o con tabiques delgados.

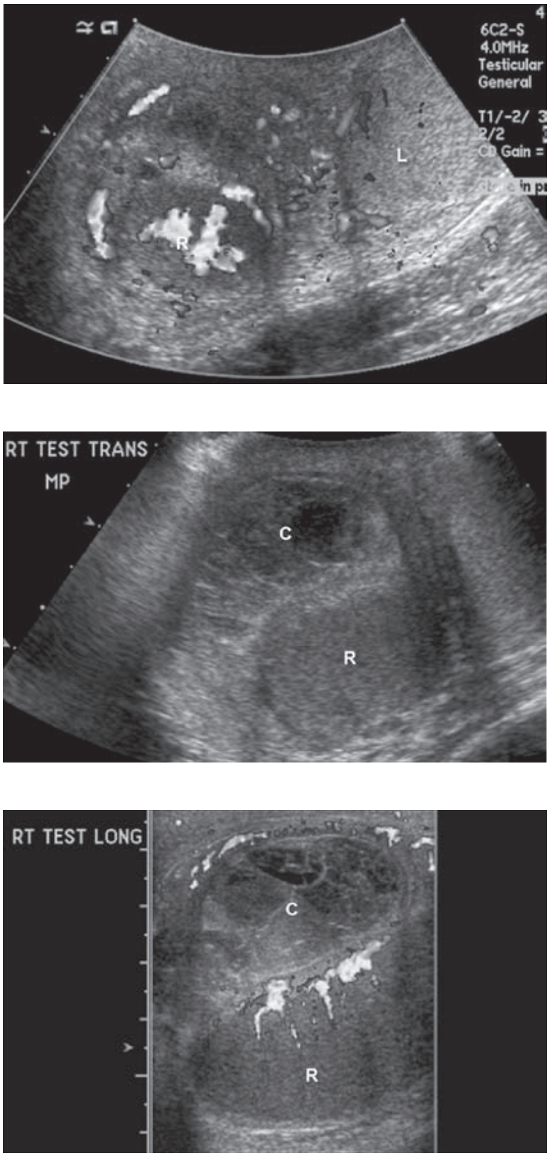
El diagnóstico diferencial para masas renales ecogénicas incluye cálculos renales, angiomiolipomas, neoplasmas corticales renales (incluido carcinoma) y, con menos frecuencia, abscesos y hematomas. Todas las masas renales ecogénicas deben correlacionarse con los antecedentes clínicos y, si es necesario, confirmarse con otra modalidad de imagen o con ecografía de seguimiento. La CT de corte delgado que



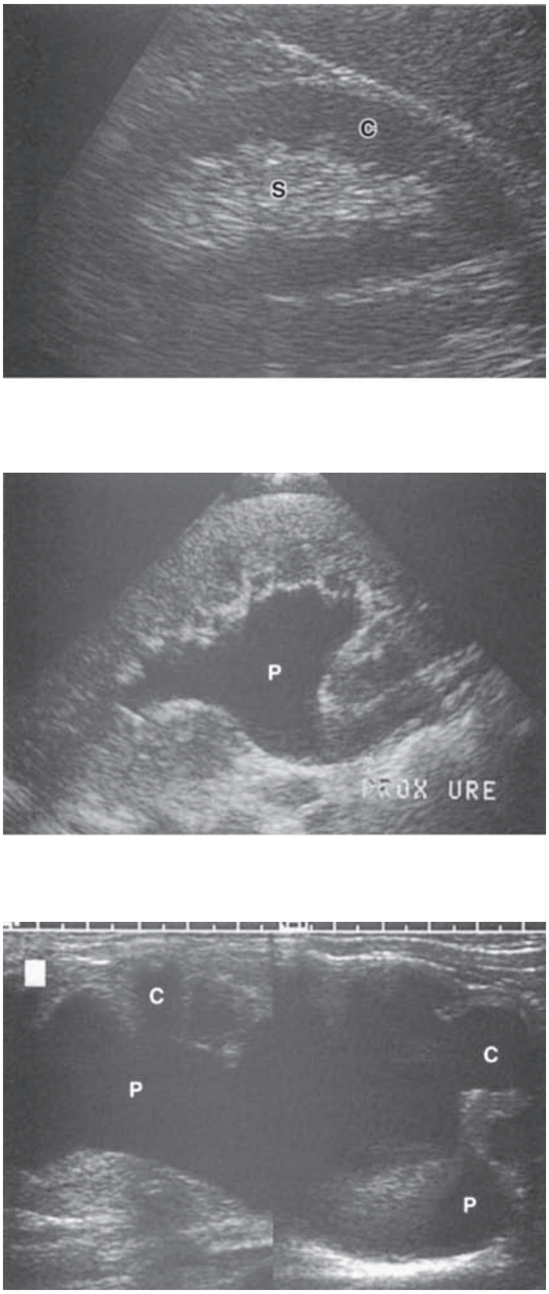
▲ **Figura 6.18.** Angiografía: venocavografía inferior. ***Izquierda:*** vena cava inferior doble (R, L). Anomalía persistente de la vena supracardinal izquierda. Hombre de 23 años de edad después de orquiectomía por teratocarcinoma testicular. ***Derecha:*** ejemplo de IVC duplicado en CT axial mejorado por contraste IV. IVC normal (*flecha*) y duplicado (*asterisco*).



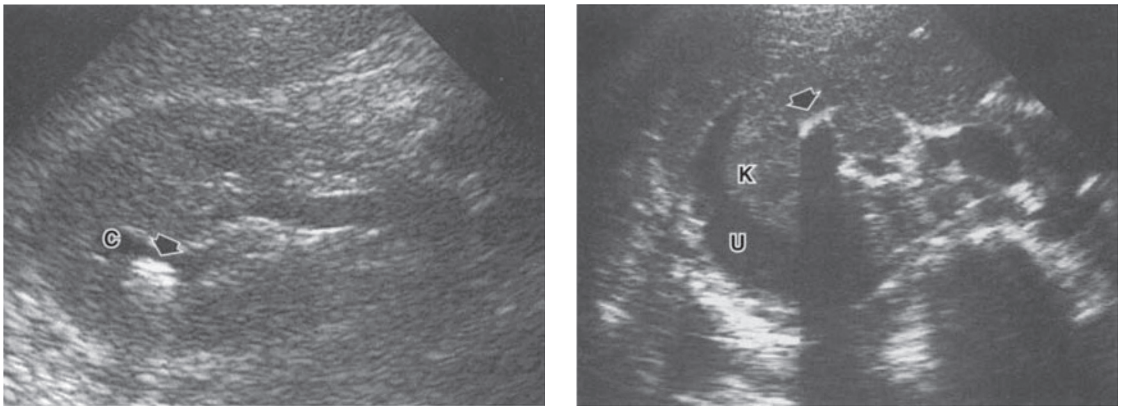
▲ **Figura 6.19.** Angiografía: venografía renal. ***Izquierda:*** vena renal izquierda normal. En el lado izquierdo, las venas suprarrenal (A) y gonadal (G) entran en la vena renal (*flecha*). M = marcador de localización radiográfica. Mujer joven con proteinuria. ***Derecha:*** trombo tumoral. Flechas rectas = margen superior de defecto de llenado del trombo tumoral en la vena renal (T) que se extiende hacia la vena cava (C). Hombre de 68 años de edad con hematuria macroscópica debida a adenocarcinoma del riñón derecho.



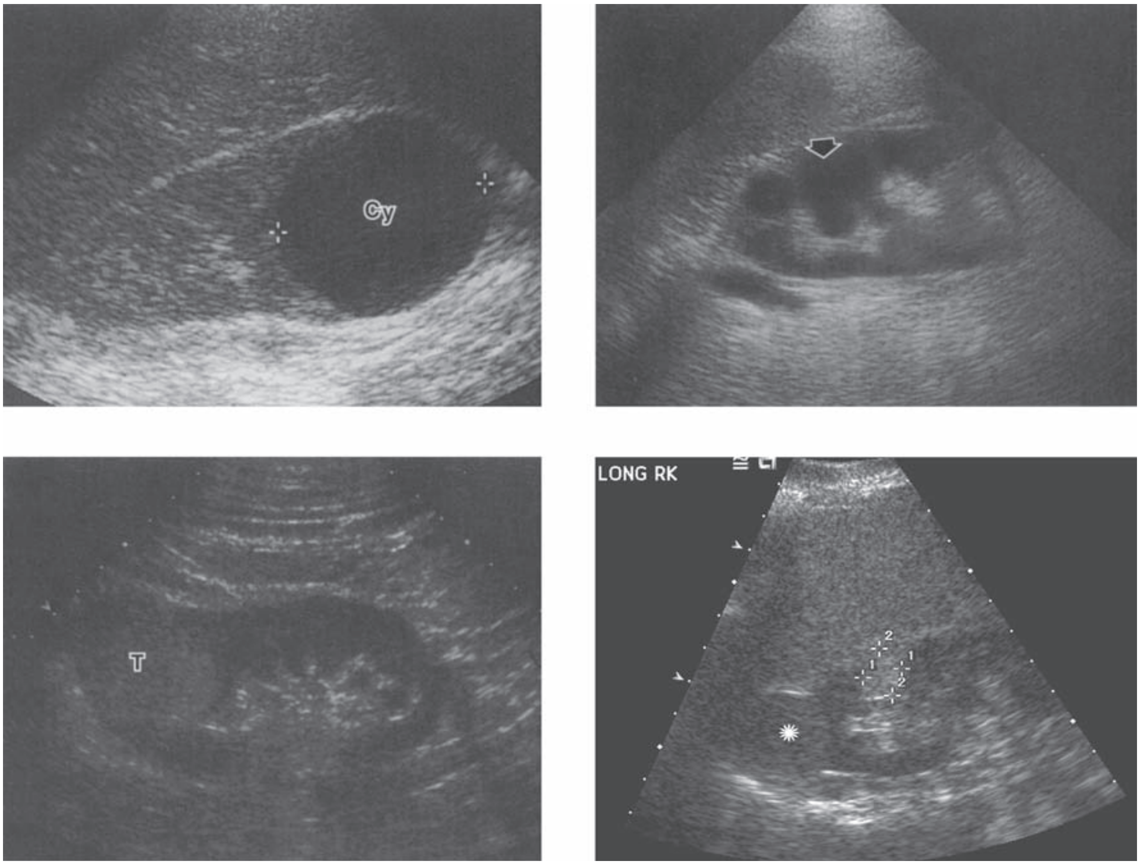
▲ **Figura 6.20.** Hombre de 67 años de edad que ha sido hospitalizado hace poco por urosepticemia. ***Arriba:*** imagen Doppler a color transversa de los testículos derecho (R) e izquierdo (L) que revela hiperemia del lado derecho con ecotextura hipoecoica relacionada y masa hipoecoica circundante. ***Parte media:*** imagen hemiescrotal derecha de escala de grises transversa que confirma testículo derecho hipoecoico (R) y conjunto completo extratesticular dentro de la cola del epidídimo (C). ***Abajo:*** el Doppler a color confirma la falta de flujo dentro del conjunto de complejos. La patología confirmó orquitis granulomatosa crónica, epididimitis y periorquitis.



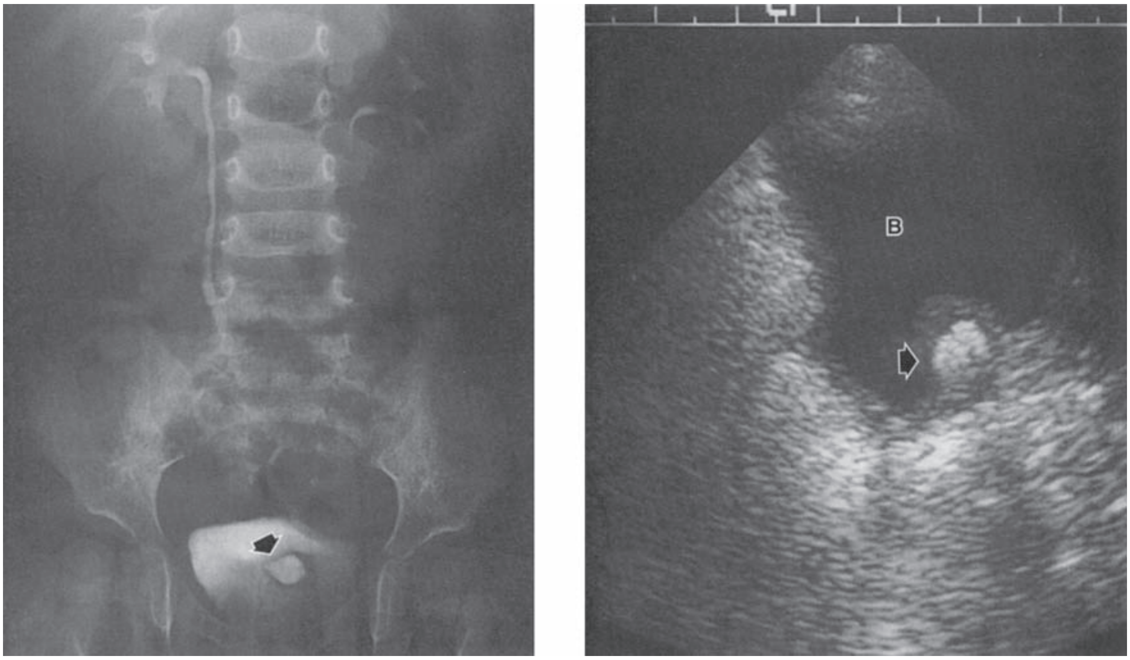
▲ **Figura 6.21.** Ecografía del riñón. ***Arriba:*** riñón normal. Corteza renal (C), ecos de seno renal normal (S). ***Parte intermedia:*** hidronefrosis moderada e hidrouréter; pelvis renal dilatada (P). Uréter proximal dilatado (proxure). ***Abajo:*** hidronefrosis grave del riñón trasplantado, digitalizaciones sagitales compuestas, cálices en palillo de tambor dilatados (C), pelvis renal dilatada (P).



▲ **Figura 6.22.** Cálculos renales y consecuencias de la obstrucción, tal como lo detecta la ecografía. ***Imagen superior izquierda:*** digitalización transversa del riñón derecho que muestra calicectasia (C) y cálculo renal (*flecha*). ***Imagen superior derecha:*** obstrucción aguda del riñón derecho (K) con extravasación espontánea de orina (U) en el espacio perirrenal. Cálculo renal (*flecha*).



▲ **Figura 6.23.** Ecografía de neoplasias renales. ***Imagen superior izquierda:*** quiste renal simple (Cy) que muestra interfaces marcadas hacia el parénquima renal, sin ecos internos y aumento a través de la transmisión. ***Imagen superior derecha:*** quiste renal complejo (*flecha*) con márgenes lobulados y pared gruesa. ***Imagen inferior izquierda:*** tumor sólido (T) en el polo superior del riñón izquierdo con mayor ecogenicidad en relación con el parénquima renal adyacente. La patología fue oncocitoma. ***Imagen inferior derecha:*** tumor renal sólido (*asterisco*) en el riñón derecho (K) con masa exofítica en parte, interpolar hiperecoica separada. La masa interpolar representaba una angiomiolipoma conocido, mientras la masa del polo superior representaba carcinoma de células renales.



▲ **Figura 6.24.** Ecografía con estudio comparativo. Radiografía de IVP (*izquierda*) y ecografía transabdominal (*derecha*) de la vejiga urinaria en un paciente con duplicación del riñón izquierdo, ureterocele ectópico y cálculo (*flecha*) dentro de él. Vejiga urinaria (B).

muestra grasa dentro de la lesión renal la caracteriza como una angiomiolipoma benigno y no se requiere investigación adicional. Es más difícil caracterizar las lesiones ecogénicas de menos de 1 cm mediante CT debido al promedio del volumen parcial; en el entorno clínico correcto, tal vez sea más útil la ecografía de seguimiento que la CT repetida.

La ecografía Doppler es útil para la evaluación de vasos renales, vascularidad de masas renales y complicación de seguimiento de trasplante renal. Puede detectar trombosis de venas renales, estenosis arterial renal y obstrucción ureteral previa al desarrollo de hidronefrosis, fístulas arteriovenosas y seudoaneurismas. La ecografía detecta de manera confiable acumulación de líquido perinéfrico después de trasplante renal, litotripsia de onda de choque extracorpórea u obstrucción aguda.

El desarrollo en otras modalidades de la imagenología ha reducido el uso de la ecografía en varios escenarios clínicos. A la mayoría de los pacientes con sospecha de hipertensión renovascular se les evalúa con CTA o MRA en lugar de ecografía Doppler. La CT helicoidal sin realce es ahora el procedimiento inicial de elección para evaluar al paciente con dolor en el flanco y sospecha de urolitiasis. La CT helicoidal también ofrece la posibilidad de identificar otras causas de dolor en el flanco, como apendicitis y diverticulitis. Para la evaluación de hematuria, estudios recientes indican que la CT (o CTU) es la modalidad preferida. Se aboga por un balance entre la optimización de la calidad de imagen y la reducción al máximo de la exposición.

Entre las aplicaciones de ecografía vesical se incluyen evaluación del volumen de la vejiga, grosor de la pared y detección de cálculos y tumores vesicales. El método transabdominal suprapúbico es el que se usa con más frecuencia. Se ha recomendado el método transuretral durante la citoscopia para la detección y estadificación de tumores.

La exploración mediante ecografía de los testículos y el escroto se realiza con un transductor de alta frecuencia (10 a 15 MHz) para obtener una resolución espacial excelente. La adición de ecografía de color y Doppler espectral proporciona despliegue simultáneo de la morfología y el flujo sanguíneo. La ecografía es muy exacta para diferenciar la enfermedad intratesticular de la extratesticular, y para detectar patología intratesticular. La ecografía suele utilizarse para evaluar trastornos agudos del escroto. Puede distinguir entre procesos inflamatorios, hernias inguinales y torsión testicular aguda (Hart, *et al.*, 2008; Sparano, *et al.*, 2008). La epididimitis que no responde a los antibióticos antes de dos semanas debe investigarse más con ecografía escrotal.

▶ Ventajas y desventajas

Las principales ventajas de la ecografía son la facilidad de uso, la elevada tolerancia del paciente, que no es invasora, la falta de radiación ionizante, el bajo costo relativo y la amplia

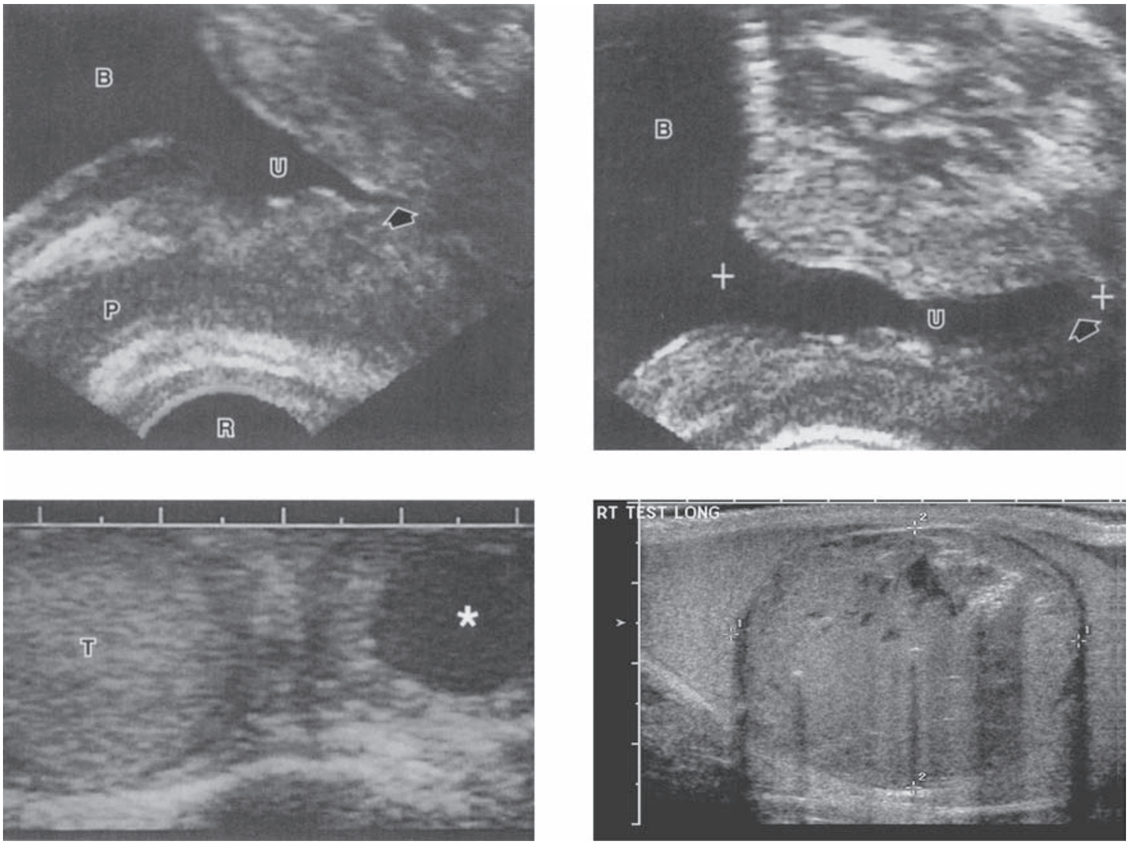


Figura 6.25. Uso de ecografía transrectal en la evaluación de la uretra prostática. ***Imagen superior izquierda:*** aspecto sonográfico de la uretra prostática (U) que sigue a la resección transuretral como se ve en una ecografía transrectal en el plano sagital de la exploración. Vejiga urinaria (B). La uretra (U) está dilatada en el nivel del *veru montanum* (*flecha*). Zona periférica (P), recto (R). ***Imagen superior derecha:*** la uretra prostática (U) está dilatada en el nivel de la uretra membranosa (*flecha*). Vejiga urinaria (B). Los cursores están colocados para medir la longitud de la uretra prostática. ***Imágenes inferiores izquierda y derecha:*** ejemplos de ecografía testicular. ***Imagen inferior izquierda:*** el testículo derecho (T) es normal. Hay una lesión hipoecoica dentro del testículo izquierdo (*asterisco*). En la cirugía, resultó un seminoma. ***Imagen inferior derecha:*** masa intratesticular grande mixta sólida y quística con foco de calcificaciones ecogénicas. Quiste epidermoide benigno. Esta masa no muestra la laminación concéntrica que en ocasiones se relaciona con quistes epidermoides. La ecografía no siempre permite diferenciar los quistes epidermoides de los neoplasmas de células germinales.

disponibilidad. Entre las desventajas se incluye una relación baja de señal a ruido, la falta de especificidad del tejido, el campo de visión limitado y la dependencia de la habilidad del operador y los hábitos del paciente.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (FIGURAS 6.27 A 6.33)

Fundamentos

En las exploraciones de CT un rayo colimado delgado de rayos X atraviesa al paciente y se le captura en una matriz de detectores gaseosos o de estado sólido.

La fuente de rayos X y el sistema detector se giran con rapidez en la estructura de soporte alrededor del paciente en decúbito. Las computadoras integran los datos de la transmisión de rayos X recolectada para reconstruir una imagen de corte transversal (tomografía).

La CT en espiral (o helicoidal) usa una estructura de anillo que gira de manera continua mientras el paciente se mueve de manera constante a través del haz de rayos X colimado. La tecnología de CT en espiral ofrece la capacidad de obtener imágenes durante fases específicas del realce con bolo de contraste, incluida la capacidad de realizar angiografías de CT y permite la reformación mejorada de imágenes. Los escáneres CT helicoidales multidetectores o multisegmentos, tienen una matriz de varias filas de detectores en un escáner helicoidal, de modo que pueden adquirirse varias imágenes de rastreador por giro de la estructura de soporte, y como producto secundario se obtienen secciones más delgadas y resolución más elevada. Estos sistemas están acopla-

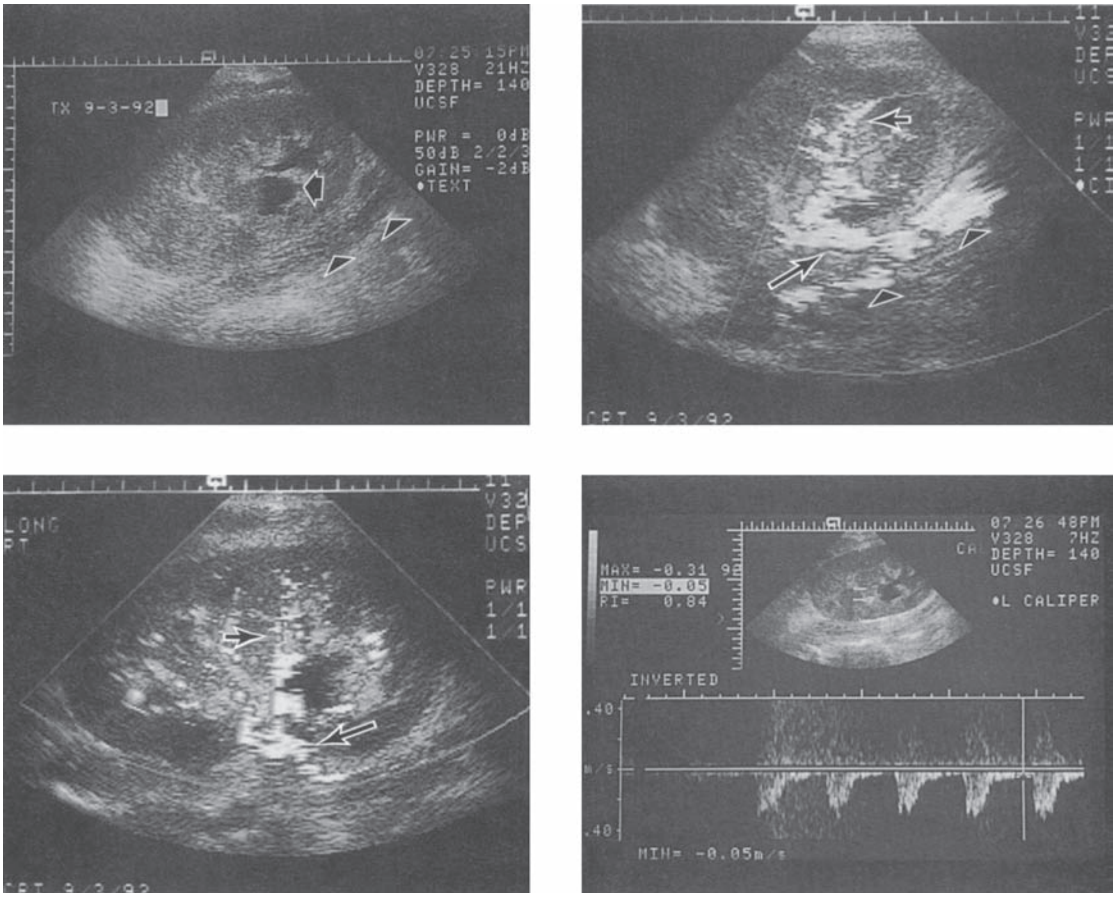


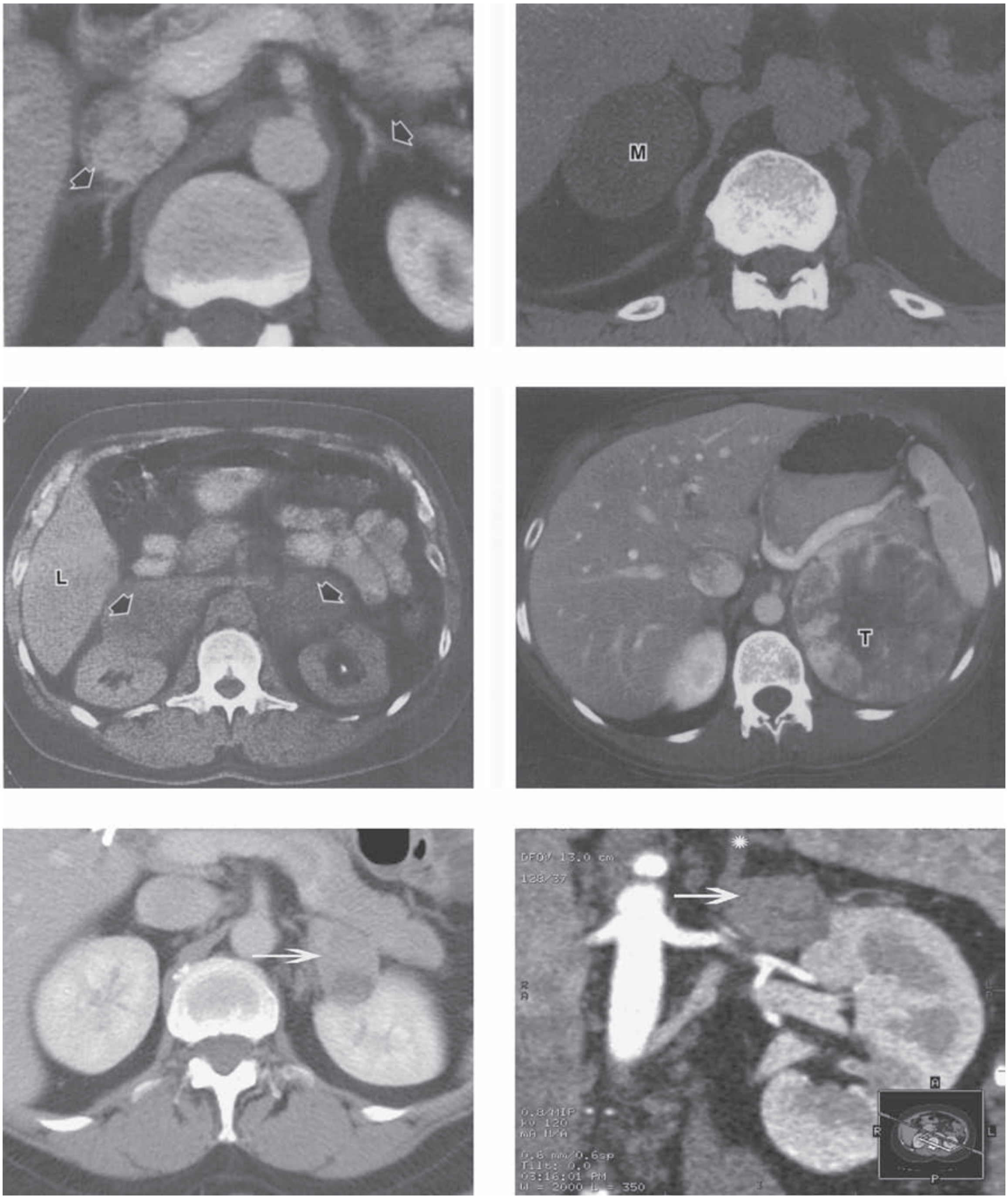
Figura 6.26. Ecografía de escala de grises y Doppler: rechazo agudo en trasplante renal. ***Imagen superior izquierda:*** ecografía en escala de grises del riñón trasplantado que muestra mala diferenciación corticomedular. Un pequeño conjunto de líquido se ve dentro de la pelvis renal (*flecha*). Los vasos ilíacos primitivos externos se ven como estructuras hipoecoicas tubulares (*puntas de flecha*). ***Imágenes superior derecha e inferior izquierda:*** imágenes Doppler a color que muestran el flujo dentro de la arteria ilíaca primitiva externa (*puntas de flecha*), la arteria renal del trasplante (*flecha larga*) y las arterias interlobulares (*flecha corta*). ***Imagen inferior derecha:*** el análisis del Doppler espectral revela un índice de resistencia elevado de 0.84. Estos hallazgos son compatibles con rechazo agudo, pero no específicos de él. En el entorno no agudo, la toxicidad a la ciclosporina o el rechazo crónico también puede mostrar índices de resistencia arterial elevados.

dos de manera óptima a poderosas estaciones de trabajo de computadora, de modo que pueden generar y analizar con rapidez reformaciones tridimensionales (3D) en varios planos y con alta calidad.

Aplicaciones clínicas

La CT renal se usa con más frecuencia en la evaluación de dolor agudo en el flanco, hematuria, infección renal (en busca de abscesos) o traumatismo, y en la caracterización y estadificación de neoplasia renal. La evaluación mediante CT de la anatomía y patología renales suele requerir inyección intravenosa de medio de contraste iodado; sin embargo, se necesitan exploraciones sin contraste cuando se sospecha calcificación renal o perirrenal, hemorragia o extravasación de orina, porque las exploraciones obtenidas después de la administración de medio de contraste puede enmascarar esas anormalidades. Además, se necesitan exploraciones previas y posteriores al contraste para determinar si una masa es sólida o quística.

El medio de contraste suele administrarse como un bolo intravenoso rápido para la evaluación de la anatomía renal o la medición del tiempo de tránsito aortorrenal. Con el uso de una inyección de bolo y la exploración rápida en secuencia, a la opacificación arterial renal le sigue de inmediato el mejoramiento de la corteza. Una fase de nefrografía con mejoramiento medular se alcanza a los 60 segundos. La excreción de material de contraste en las estructuras colectoras puede esperarse dos a tres minutos después del inicio de la administración del contraste.



▲ **Figura 6.27.** CT: glándulas suprarrenales. ***Imagen superior izquierda:*** glándulas suprarrenales normales (*flechas*) tienen forma de puntas de flecha invertidas o "Y". ***Imagen superior derecha:*** densitometría de CT. CT de corte delgado de masa suprarrenal derecha incidental (M) realizada sin contraste intravenoso. La medición de la densidad de la región de interés estaba debajo de 10 unidades de Hounsfield (cerca de cero), compatible con adenoma suprarrenal, confirmado por patología. ***Imagen media izquierda:*** linfoma suprarrenal bilateral. Glándulas suprarrenales agrandadas (*flechas*) anteriores a los riñones normales. L = hígado. Hombre de 53 años de edad con dolor abdominal y linfoma histiocítico del sistema nervioso central. ***Imagen media derecha:*** carcinoma suprarrenal izquierdo. Tumor grande (T) en el retroperitoneo superior con cambios necróticos o quísticos. Diferencial para CT que incluye carcinoma renal exofítico. Mujer de 52 años de edad con nódulos pulmonares (metástasis). ***Imagen inferior izquierda:*** CT axial que revela una masa sólida predominante (*flecha*) adyacente al riñón izquierdo, con área de cambio quístico. ***Imagen inferior derecha:*** imagen oblicua coronal reformada del mismo paciente que muestra que la masa (*flecha*) es inseparable del brazo suprarrenal inferior izquierdo (*asterisco*). La patología mostró carcinoma suprarrenal.

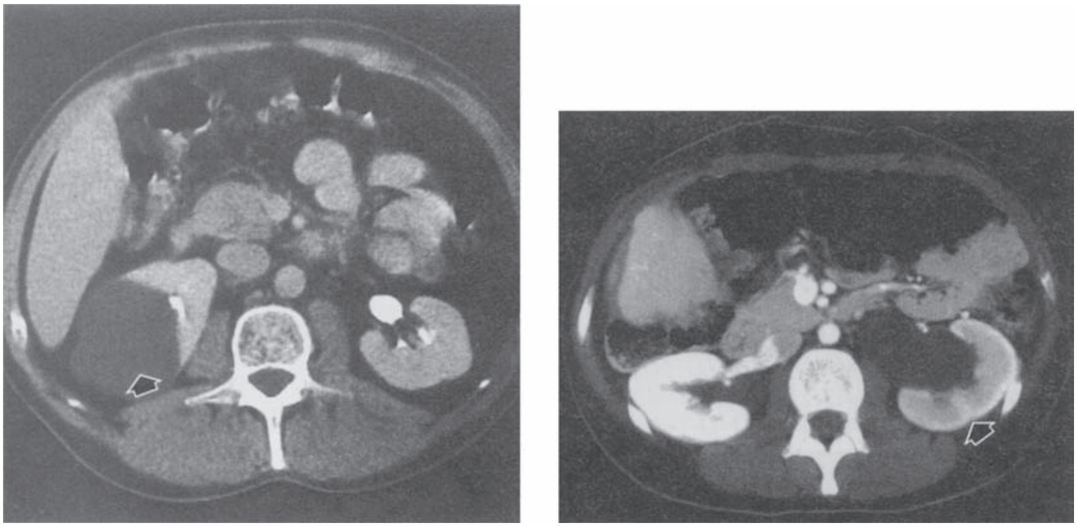


Figura 6.28. Exploraciones CT: riñones. ***Izquierda:*** quiste renal simple. El quiste (*flecha*) tiene un número de CT cercano al del agua. Hombre de 49 años de edad con dolor en el flanco. ***Derecha:*** nueva hidronefrosis, grave a la izquierda y leve a la derecha. Pelvis renal izquierda dilatada y nefrografía izquierda demorada (*flecha*). Mujer de 40 años de edad con carcinoma ovárico y metástasis peritoneal.

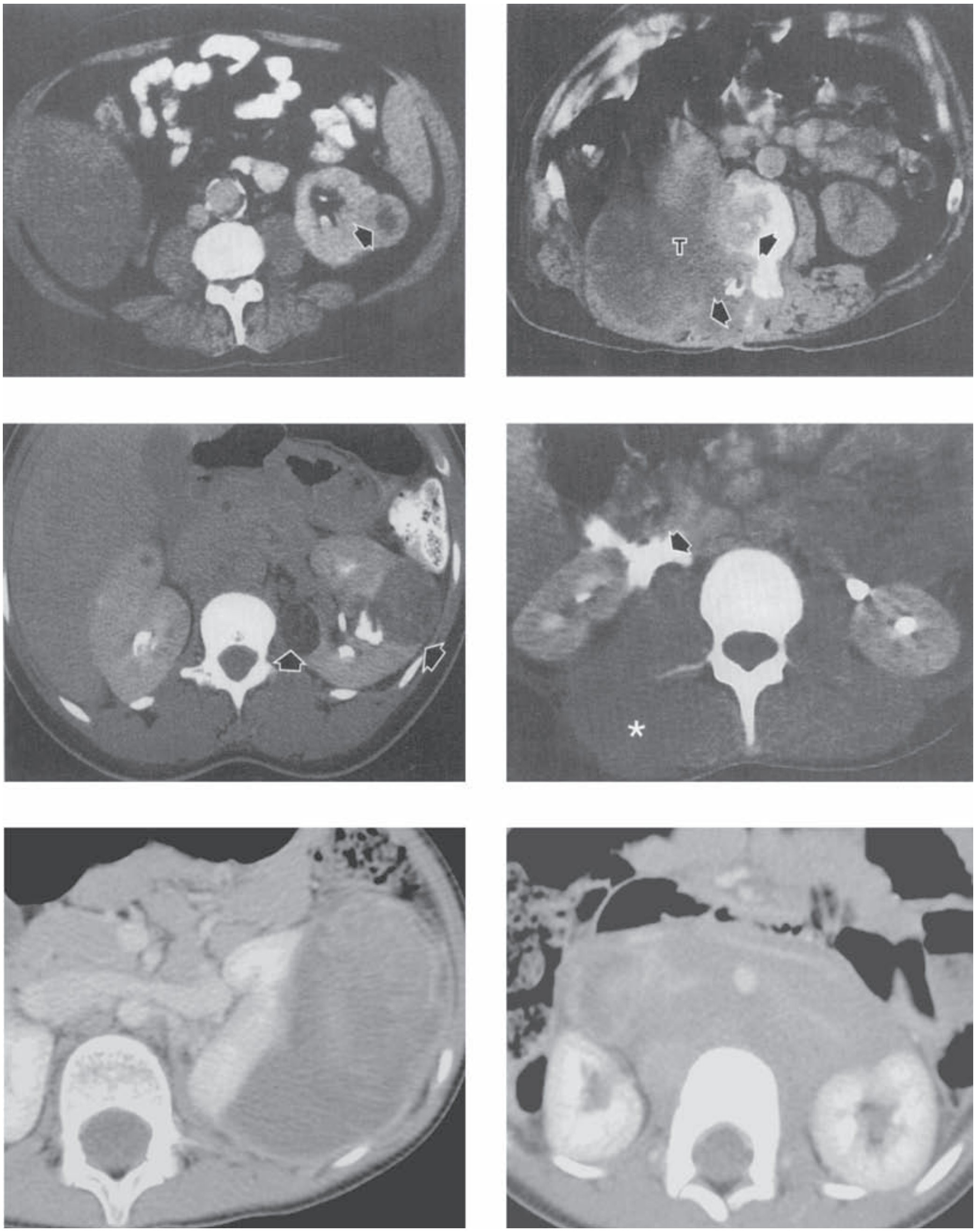
Aunque la CT permite detectar tumores ureterales, su papel actual en la evaluación de los uréteres es, de manera primordial, para la estadificación de los tumores y la evaluación de la causa y el nivel de obstrucción. La CT helicoidal sin contraste oral o intravenoso es la modalidad de imagenología preferida para pacientes con cólico renal o sospecha de urolitiasis (figura 6.32).

En la evaluación de la vejiga urinaria, la CT se emplea sobre todo en la estadificación de tumores vesicales y en el diagnóstico de ruptura vesical posterior a traumatismo (Shin, *et al.*, 2007). La realización de CT después de llenar la vejiga con medio de contraste diluido (cistografía de CT) mejora la sensitividad de esta modalidad para la detección de tumores y la ruptura de vejiga. En el caso de enfermedades de la próstata, la CT se emplea para detección de linfadenopatía, extensión de tumor extraprostático macroscópico y delimitación de abscesos prostáticos. La más nueva angiografía de CT con multidetectores también puede tener un papel en la localización del cáncer de próstata. La CT se usa para detección del lugar en el abdomen donde se sospechan testículos sin descender, para estadificación de tumores testiculares y en la búsqueda de metástasis ganglionar o distante.

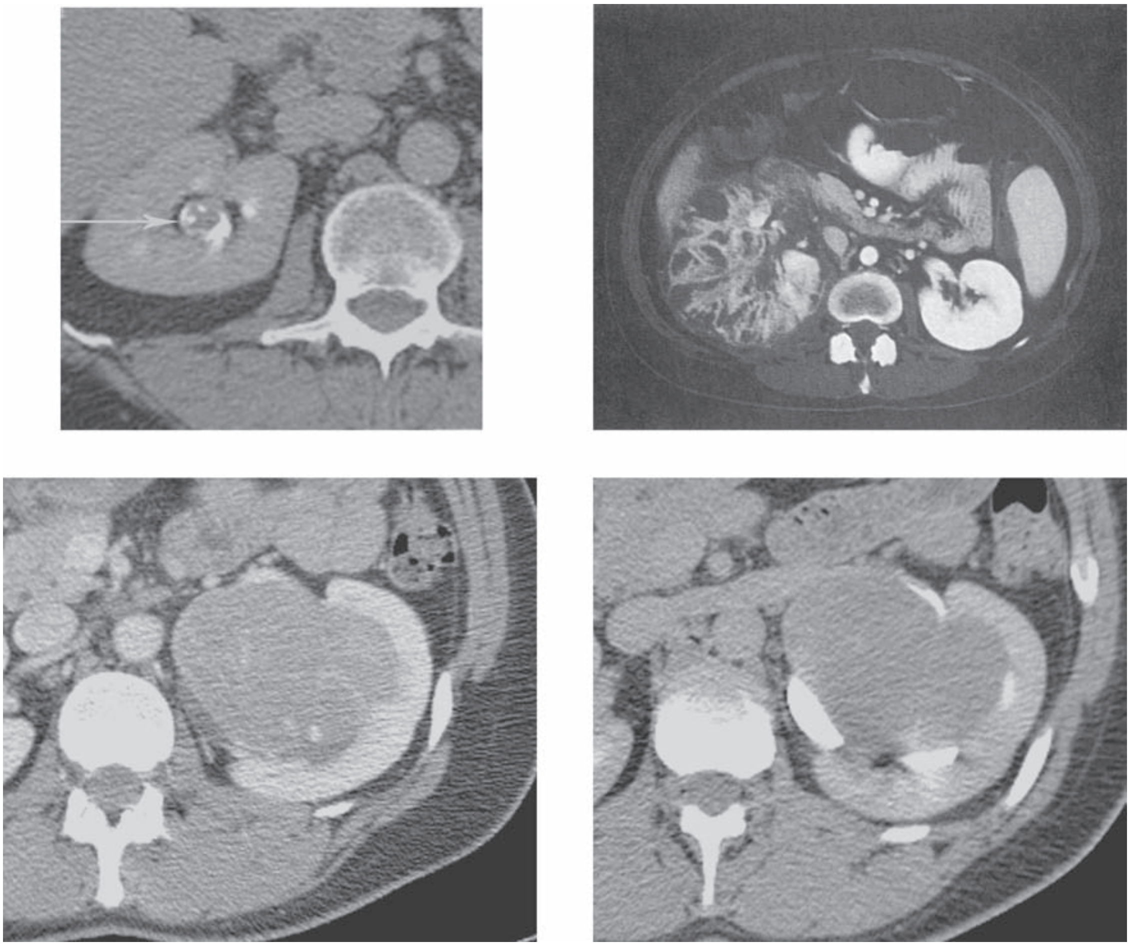
La adición de imágenes de CT demoradas 10 a 15 minutos después de la CT mejorada por contraste intravenosa muestra la elevada sensibilidad y especificidad en la caracterización de lesiones suprarrenales. Los adenomas benignos, incluidos los deficientes en lípidos, muestran un deslavado de contraste marcado. La CTA o MRA están reemplazando a la angiografía convencional para las exploraciones diagnósticas. Las nuevas CT de energía dual que usan fuentes duales o alternas de energía de exploración ofrecen beneficios adicionales para la evaluación posterior al contraste y permiten la obtención de imágenes virtuales sin contraste. Es probable que la CT de energía dual juegue un papel cada vez mayor en la evaluación de masas renales incidentales (Brown, *et al.*, 2009; Graser, *et al.*, 2009) y suprarrenales, además de una evaluación de urolitiasis, incluida la determinación de la composición del cálculo (como cálculos de urato) (Boll, *et al.*, 2009; Graser, *et al.*, 2008; Primak, *et al.*, 2007).

Ventajas y desventajas

Las principales ventajas de la CT son un campo visual amplio, la capacidad de detectar diferencias sutiles en las propiedades de atenuación de los rayos X de varios tejidos, buena resolución espacial, imágenes de corte transversal anatómicas y relativa independencia del operador. Las exploraciones personalizadas de manera cuidadosa son esenciales. Los datos de imagen helicoidal reformadas en diferentes planos y en 3D han hecho que las imágenes de CT renales, con la angiografía y la urografía renales, resulten valiosas en la planeación previa a la operación, como la nefrectomía parcial. Las limitaciones de la CT son la restricción al plano transaxial para las imágenes directas, la falta de especificidad del tejido, la baja resolución de contraste del tejido blando y la necesidad de un medio de contraste (oral e intravenoso). Aun con el uso cuidadoso del medio de contraste, en ocasiones resulta poco satisfactorio el contraste del tejido. Por último, la exposición a la radiación se debe tomar en cuenta con las imágenes de CT de varias secuencias (Newfal, *et al.*, 2004). Se están realizando estudios para evaluar la exposición reducida y modificar los protocolos.



▲ **Figura 6.29.** Exploraciones CT: riñones. ***Imagen superior izquierda:*** carcinoma de células renales. El tumor del riñón izquierdo (*flecha*) muestra necrosis central. Obsérvese la calcificación en la aorta abdominal arterioesclerótica. Hombre de 61 años de edad con nefrectomía previa por carcinoma renal. ***Imagen superior derecha:*** adenocarcinoma renal recurrente. Recurrencia masiva en la fosa renal derecha (T), con invasión extensa de los tejidos suaves posteriores y destrucción de los cuerpos vertebrales (*flechas*). Hombre de 51 años de edad después de nefrectomía derecha por carcinoma. ***Imagen media izquierda:*** angiomiolipomas renales. Masas renales heterogéneas bilaterales. Todas las lesiones de mayor tamaño muestran áreas de densidad grasa macroscópica (*flechas*). Mujer de 35 años de edad con probable linfangioleiomiomatosis. ***Imagen media derecha:*** laceración pélvica renal derecha. La CT con realce a través de los riñones muestra extravasación de material radioopaco (*flecha*). La hemorragia en el psoas y los músculos dorsales ha agrandado su imagen (*asterisco*). Hombre de 22 años de edad con laceración de la pelvis renal derecha debida a lesión con arma blanca. ***Imagen inferior izquierda:*** masa en el riñón izquierdo, grande, palpable y heterogénea, con hemorragia confirmada con extensión subcapsular. Tumor de Wilm en una mujer de nueve años de edad con fiebre de inicio agudo y dolor abdominal. ***Imagen inferior derecha:*** neuroblastoma retroperitoneal grande, que encierra a los vasos sanguíneos.



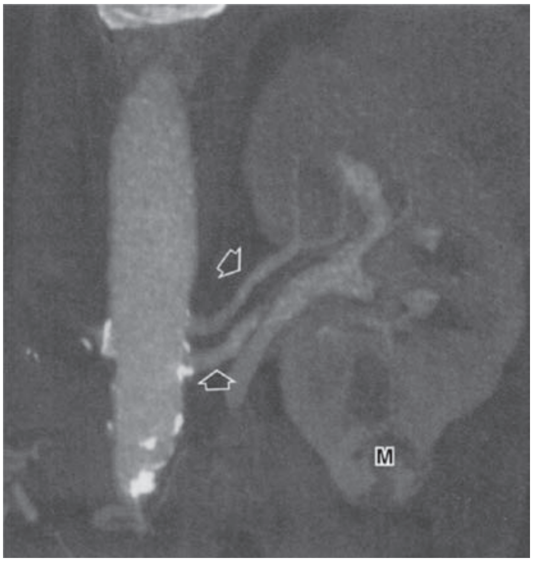
▲ **Figura 6.30.** CT: riñones. ***Imagen superior izquierda:*** carcinoma de células de transición. Imagen demorada de urografía por CT que muestra un defecto de llenado nodular irregular en el sistema colector superior derecho (*flecha*). ***Imagen superior derecha:*** Mujer de 42 años de edad con pielonefritis grave. Una imagen a través del polo medio del riñón derecho revela riñón agrandado con destrucción marcada y estriación del parénquima renal. Obsérvense los diversos conjuntos de líquido de baja densidad. ***Imagen inferior izquierda:*** carcinoma de células renales exofíticas. Una imagen a través del riñón izquierdo medio muestra una masa que podría ser de origen cortical o del sistema colector. ***Imagen inferior derecha:*** una imagen inferior en el mismo paciente revela que la masa surge del riñón, a medida que el sistema colector que contiene contraste es empujado por la masa. La vena renal es desplazada en sentido anterior por la masa, pero estaba libre de trombos.

IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA (FIGURAS 6.34 A 6.41)

Fundamentos

La MRI clínica tiene su base en las propiedades nucleares de los átomos de hidrógeno del cuerpo. Los núcleos de hidrógeno, cuando se les considera como agregados, en ocasiones considerados como "protones", se comportan como pequeños imanes, con polaridad neta (positiva en una dirección, negativa en la otra) orientada a lo largo de un eje en cualquier punto determinado del espacio. Por lo general, los ejes del núcleo de hidrógeno en el cuerpo están orientados al azar. Sin embargo, si se coloca a los núcleos en un fuerte campo magnético (como el producido en un escáner de MRI), cambian de orientación y se mueven como una aguja alrededor de las líneas de una fuerza magnética.

Cuando los núcleos de hidrógeno en un fuerte campo magnético reciben estímulo adicional de ondas de radio cortas y pulsadas de la frecuencia apropiada, absorben energía e invierten su orientación con respecto al campo magnético. A la terminación de los pulsos de radiofrecuencia, los núcleos de hidrógeno regresan a varias velocidades a su orientación original dentro del campo magnético, emitiendo energía en la forma de ondas de radio. A este fenómeno se le denomina **resonancia magnética nuclear (NMR)**. Las débi-



▲ **Figura 6.31.** Tomografía computarizada 3D (CT) y angiografía CT (CTA) para masa renal, realizada en un escáner CT con multidetector. La imagen reformada oblicua coronal con reconstrucción de volumen muestra una pequeña masa mejorada (M) en el polo inferior del riñón izquierdo. El riñón tiene dos arterias renales (*flechas*). La inferior, que irriga al tumor, es la arteria primaria. Hombre de 69 años de edad con un solo riñón y lesión indeterminada en CT anterior.

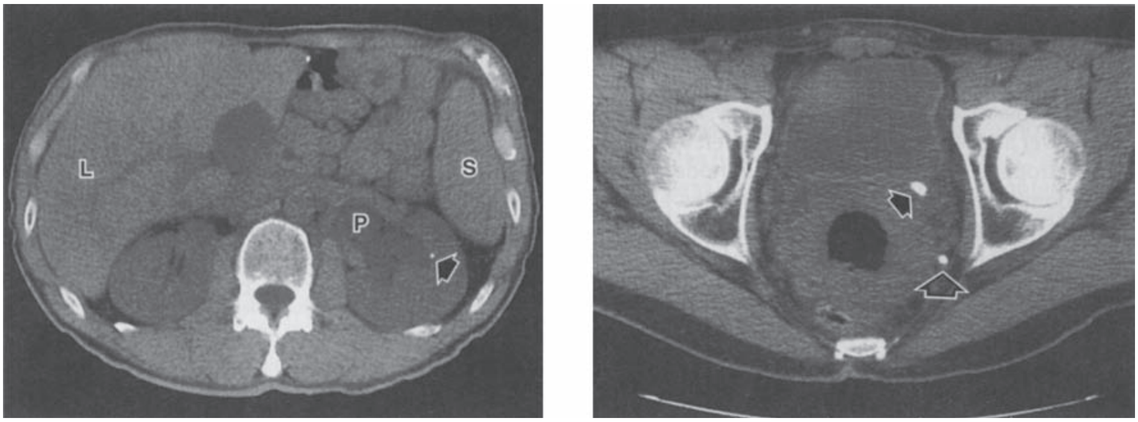
les señales de radio emitidas por los núcleos de hidrógeno en resonancia son recibidas por una compleja antena, o por solenoides, y es transformada mediante varios programas computacionales en imágenes de corte transversal.

Diferentes intensidades de señal de MR reflejan diferentes densidades de hidrógeno en los tejidos corporales, además de diferentes microentornos físicos, celulares y químicos y también características de flujo (líquido) distintas. Las señales emitidas por los núcleos no contienen información espacial innata. La localización espacial se logra mediante la variación de los gradientes de campo magnético y el tiempo en que se aplican. Hay núcleos con importancia biológica diferentes de los del hidrógeno que son sensitivos a la MR, como los de fósforo, sodio y potasio, pero se presentan en concentraciones fisiológicas inferiores. La obtención de imágenes de estos núcleos para tipificación y mapeo de tejidos y como rastreadores biológicos (espectroscopia de MR) se está sometiendo a investigación y desarrollo intensos.

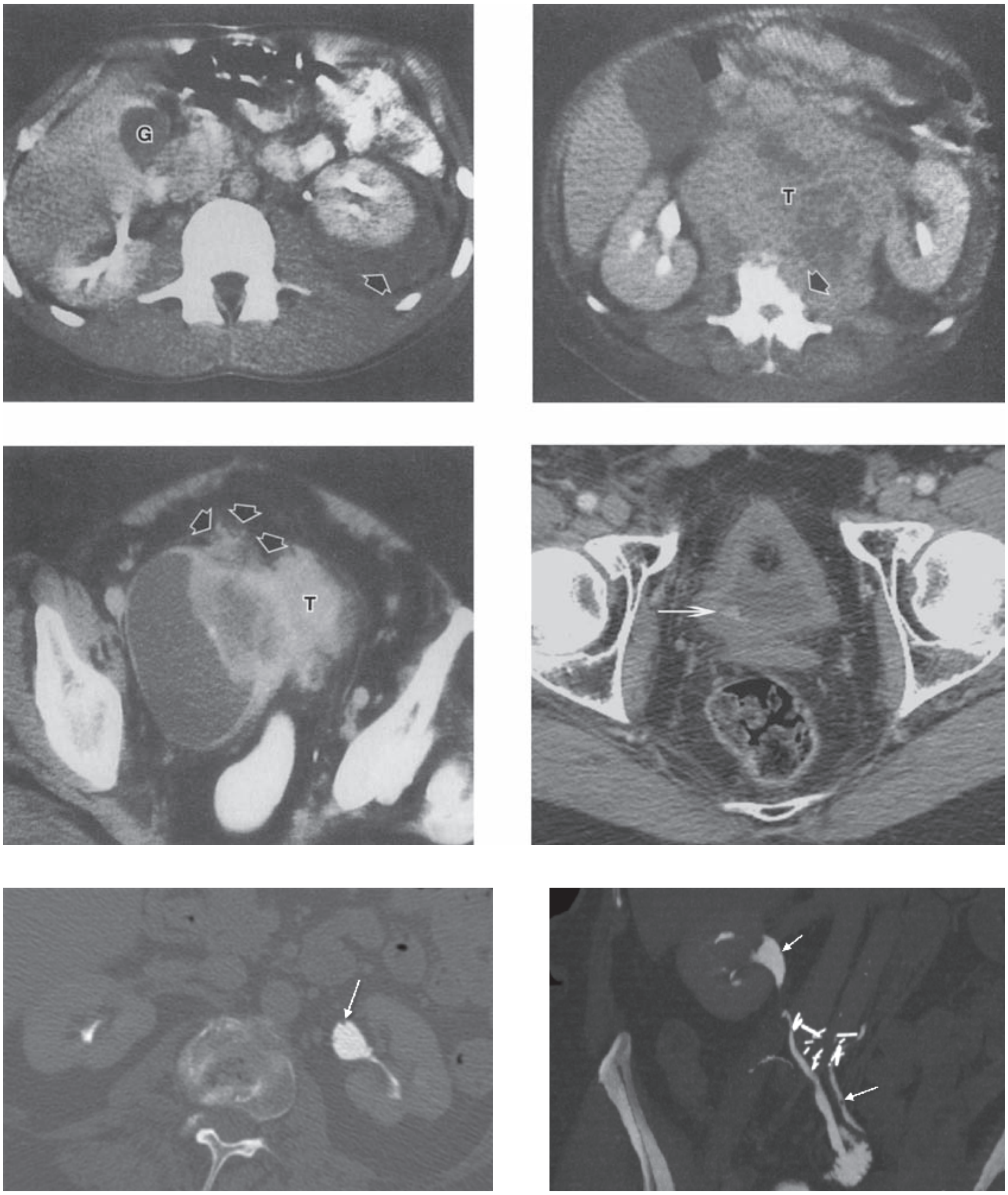
▶ Aplicaciones clínicas

Las aplicaciones para MR en la imagenología renal son, entre otras, demostración de anomalías congénitas, diagnóstico de trombosis venosa renal y diagnóstico y estadificación de carcinoma renal. La angiografía por MR es útil en la evaluación de vasos de trasplante renal, tumor de venas renales o trombosis, y estenosis de arterias renales.

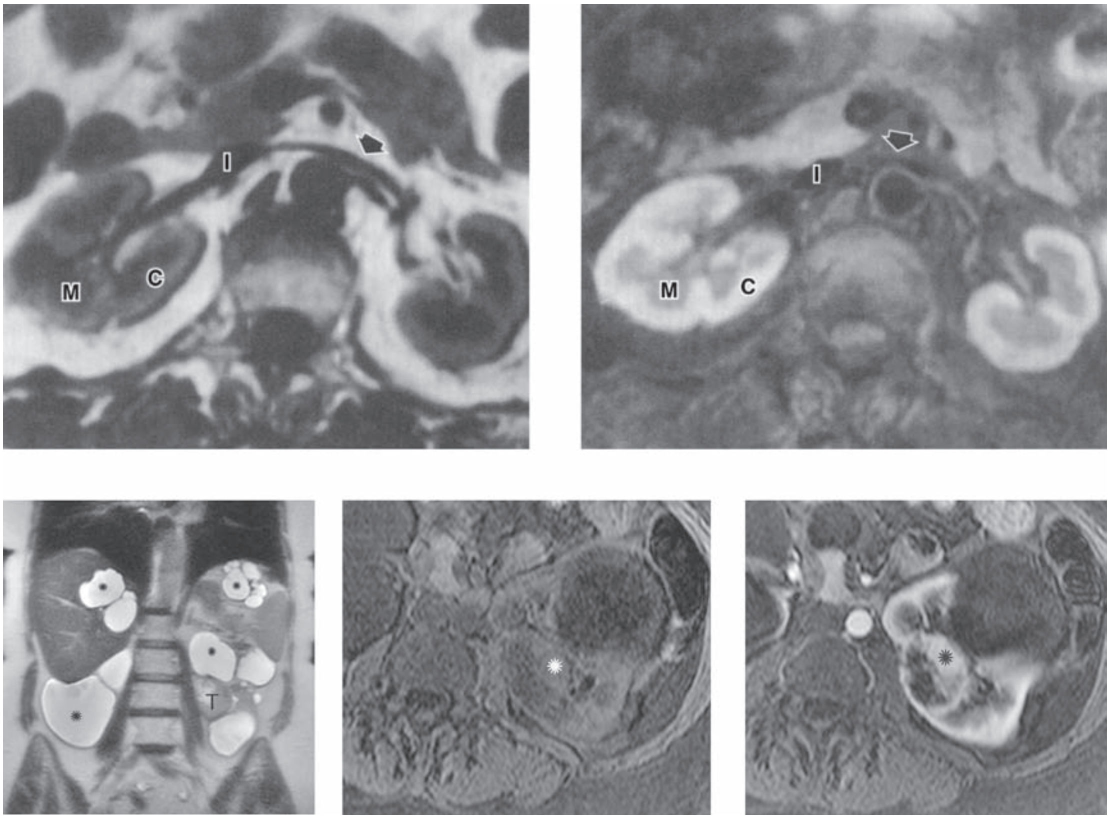
El uso de medio de contraste en MRI del riñón tiene amplias aplicaciones clínicas. El uso de la inyección de bolo



▲ **Figura 6.32.** Tomografía computarizada (CT) helicoidal sin contraste oral o intravenoso en un hombre de 42 años de edad con dolor en el flanco izquierdo. ***Izquierda:*** la imagen CT a través de los riñones muestra agrandamiento del riñón izquierdo en comparación con el derecho, pielocaliectasia izquierda (P) y un cálculo en el polo medio del riñón izquierdo (*flecha*). L = hígado, S = bazo. ***Derecha:*** imagen CT a través de la base de la vejiga que muestra un cálculo de 8 mm (*flecha*) en la unión ureterovesical izquierda con edema relacionado que afecta el hemitrígono izquierdo. Posterior al cálculo ureteral se encuentra un flebolito de 5 mm (*flecha abierta*) dentro de una vena pélvica.



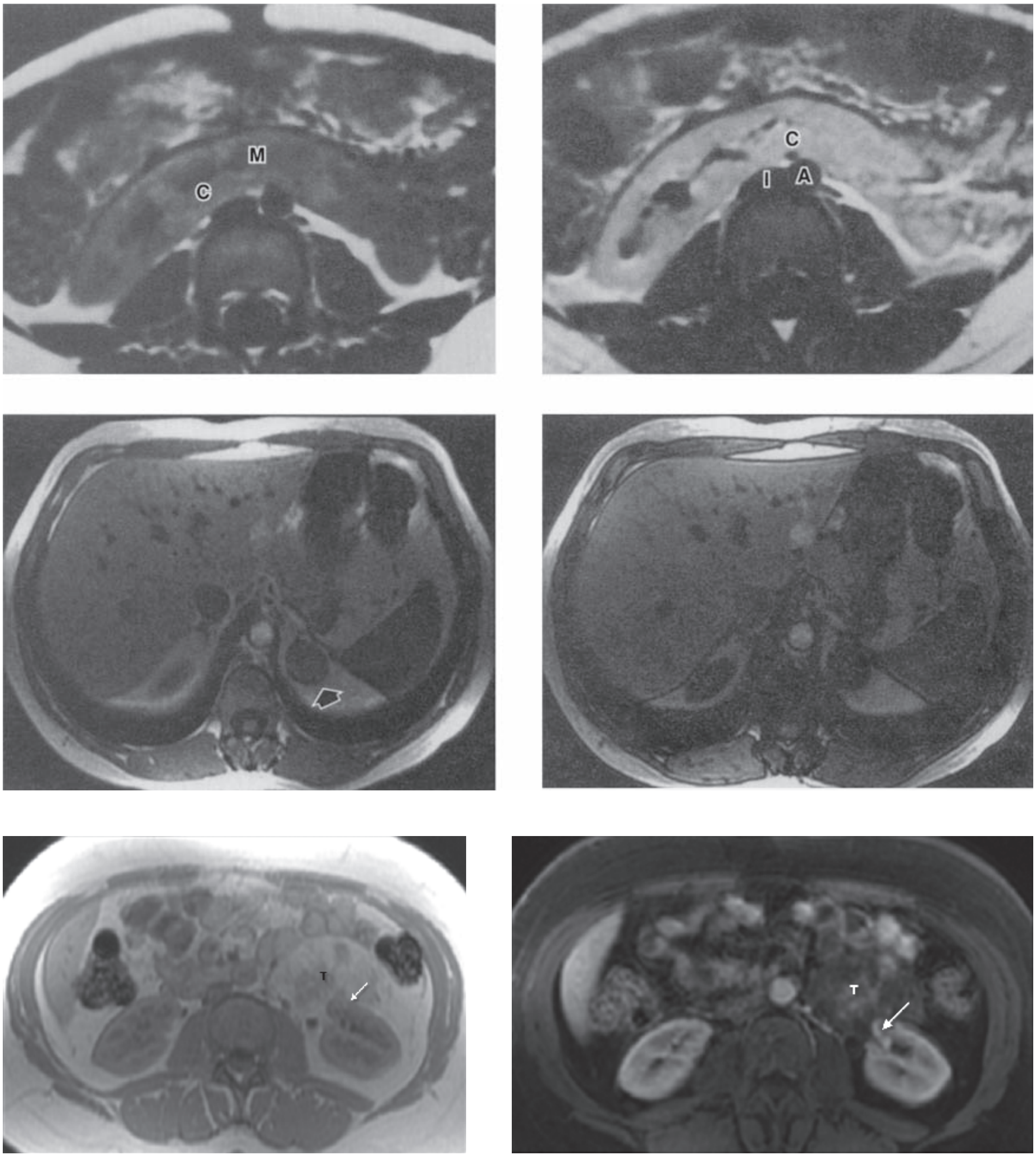
▲ **Figura 6.33.** CT: retroperitoneo, vejiga, próstata. ***Imagen superior izquierda:*** hematoma perirrenal. El hematoma (*flecha*) desplaza en sentido anterior al riñón izquierdo. G = vesícula biliar. Adolescente de 16 años de edad con glomerulonefritis aguda; fiebre de bajo grado y dolor en el flanco izquierdo que sigue a biopsia del riñón izquierdo. ***Imagen superior derecha:*** seminoma metastásico retroperitoneal. Masa retroperitoneal grande de ganglios metastásicos (T) que destruye el cuerpo vertebral (*flecha*), obliterando los contornos de las estructuras abdominal y retroperitoneal centrales, y desplazando los riñones en sentido lateral y el intestino en sentido anterior. Hombre de 46 años de edad con seminoma testicular anaplásico metastásico. ***Imagen media izquierda:*** CT, carcinoma de células de transición de la vejiga urinaria con extensión de tumor (T) hacia el divertículo de la vejiga. Hay extensión del tumor en la grasa perivesical (*flechas*). ***Imagen media derecha:*** urografía por CT en fase arterial, carcinoma de células de transición de 5 mm con realce de la vejiga urinaria (*flecha*). ***Imagen inferior izquierda:*** ureteritis quística en urografía por CT. Defecto de llenado redondeado punteado (*flecha*) en la pelvis renal izquierda en imágenes intravenosas demoradas 12 minutos después de la administración del contraste. ***Imagen inferior derecha:*** la reformación demorada coronal muestra otros defectos de llenado puntuados del sistema colector. Mujer de 77 años de edad después de cistectomía en vigilancia con diversos defectos de llenado redondeado puntado en sentido bilateral y citología de orina negativa.



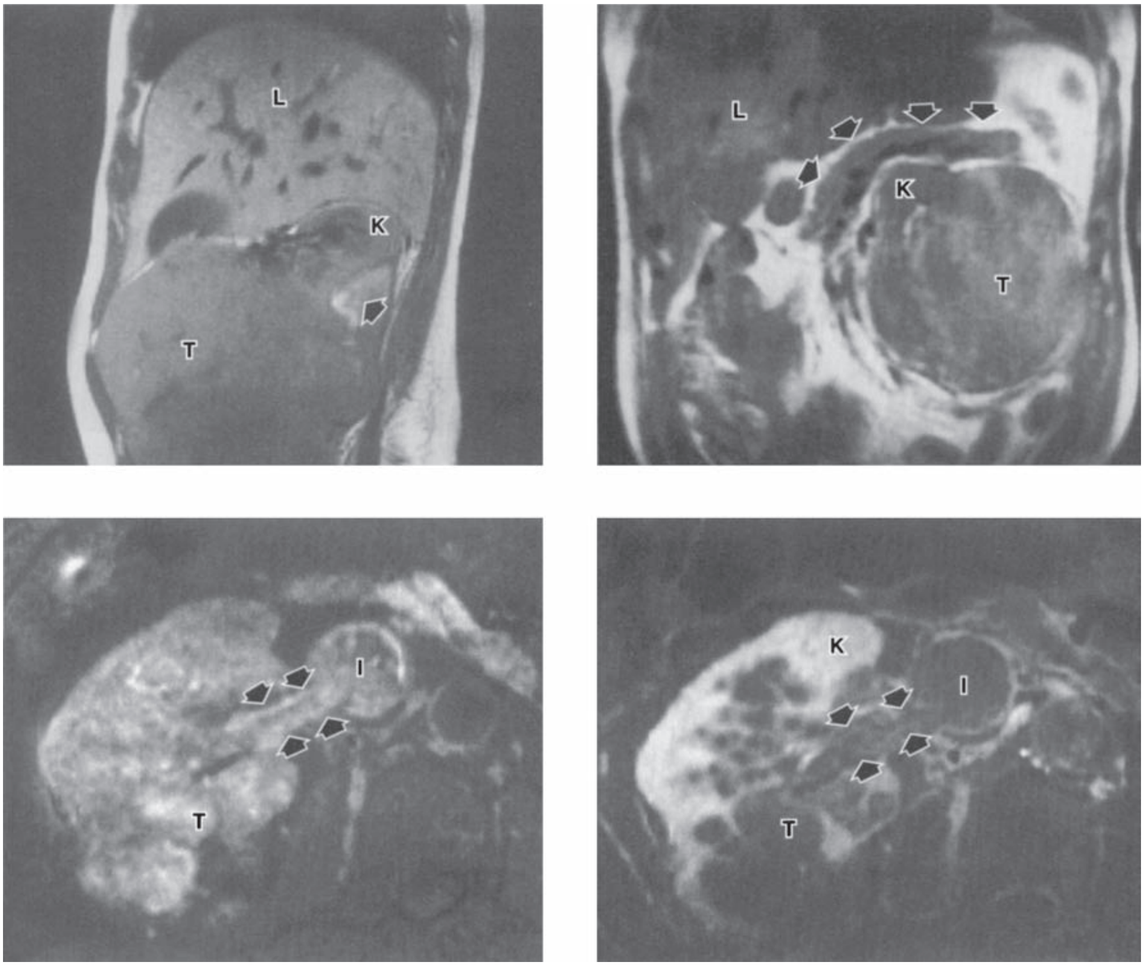
▲ **Figura 6.34.** Aspecto del riñón normal en una imagen de resonancia magnética (MRI). ***Imagen superior izquierda:*** imagen convencional de eco de espín, con ponderación en T1, que muestra anatomía detallada del riñón con diferenciación entre corteza de intensidad de señal más elevada (C) y médula de intensidad más reducida (M). Vena renal izquierda (*flecha*), vena cava inferior (I). ***Imagen superior derecha:*** imagen de eco de espín, con ponderación en T1 que usa la técnica de saturación de grasa. Debido a que se ha suprimido la señal de grasa, la computadora ajusta de manera automática la escala de grises de la intensidad de la señal, construyendo un mejor contraste entre la corteza de intensidad de señal más elevada (C) y la médula de intensidad más reducida (M). ***Imagen inferior izquierda:*** imagen con ponderación en T2 coronal que muestra varios quistes renales y hepáticos (*asterisco*), además de una masa renal en parte sólida y quística a la izquierda (T) en esta mujer adulta con poliquistosis renal. ***Imagen intermedia inferior:*** exploración de adquisición de volumen de saturación de grasa sin contraste y con ponderación en T1, usada para imagenología dinámica. La masa renal izquierda es sutil en esta exploración previa al contraste (*asterisco*). ***Imagen inferior derecha:*** exploración de fase arterial obtenida después de la inyección de medio de contraste de gadolinio-DTPA. La masa renal izquierda (*asterisco*) muestra mejoramiento ávido de componentes sólidos. La adición de gadolinio añade importante contraste de tejidos blandos.

de gadolinio e imágenes en secuencia rápida, permite evaluar la anatomía y la función del riñón. El gadolinio, similar al medio de contraste iodado, es un agente de contraste extracelular excretado sobre todo mediante filtración glomerular. En comparación con el medio de contraste iodado, el gadolinio tiene una tolerancia renal superior en pacientes con insuficiencia renal. Los agentes de contraste iodados usados en radiografía y CT aumentan la atenuación en relación lineal con su concentración. El efecto del gadolinio en la intensidad de la señal de tejido en MR es más complejo, aunque en general concentraciones menores de gadolinio causan un aumento en la intensidad de la señal. Se han reportado casos de fibrosis del sistema nefrogénico (NSF) en pacientes con insuficiencia renal que han recibido gadolinio. En estudios recientes se ha sugerido que pacientes en diálisis o con filtración glomerular ≤ 30 ml/min están en mayor riesgo de desarrollar NSF después de la administración del gadolinio (Wertman, *et al.*, 2008).

El uso de gadolinio ha extendido la aplicación de MRI a la evaluación de la obstrucción renal (la MRU puede usarse cuando otros estudios no son concluyentes) y la detección y caracterización de los tumores renales. Aunque el MRI es capaz de ofrecer imágenes de los vasos sanguíneos sin medio de contraste, el bolo de gadolinio seguido por las imágenes



▲ **Figura 6.35.** Resonancia magnética nuclear (MR). ***Imágenes superior izquierda y derecha:*** riñón en herradura. Imagen con ponderación en T1 y sin realce (*parte superior izquierda*); m, médula; c, corteza renal. Imagen con ponderación en T1 mejorada con gadolinio-DTPA (*parte superior derecha*). Después de la inyección del medio de contraste, hay un realce uniforme de la corteza renal (C). La adición del realce de contraste muestra que la parte del riñón enfrente de la aorta (A) y la vena cava inferior (I) es parénquima renal funcional. ***Imágenes izquierda media e inferior derecha:*** imagen de desplazamiento químico, adenoma suprarrenal. En la imagen con gradiente en fase y ponderación en T1 (*izquierda*) hay una masa de 2.7 cm con intensidad de tejido suave en la glándula suprarrenal izquierda (*flecha*). La imagen de fase opuesta con ponderación en T1 (*derecha*) muestra pérdida marcada de señal en la lesión, consistente con lípido intracelular; y, por tanto, un adenoma benigno. Mujer de 30 años de edad con lesión suprarrenal indeterminada que se observó en una tomografía computarizada (CT) anterior. ***Imagen inferior izquierda:*** angiomiolipoma comprobado mediante biopsia. La imagen axial en fase con eco de gradiente y ponderación en T1 revela una masa (T) que surge del riñón izquierdo interpolar anterior. Defecto del contorno renal (*flecha*) observado donde se origina la masa. ***Imagen inferior derecha:*** la imagen de gadolinio posintravenoso, con saturación de grasa y ponderación en T1 revela una gran cantidad de grasa de baja intensidad de señal dentro de la masa, además de irrigación vascular (*flecha*) que surge de los vasos que se extienden desde el defecto en la corteza renal.

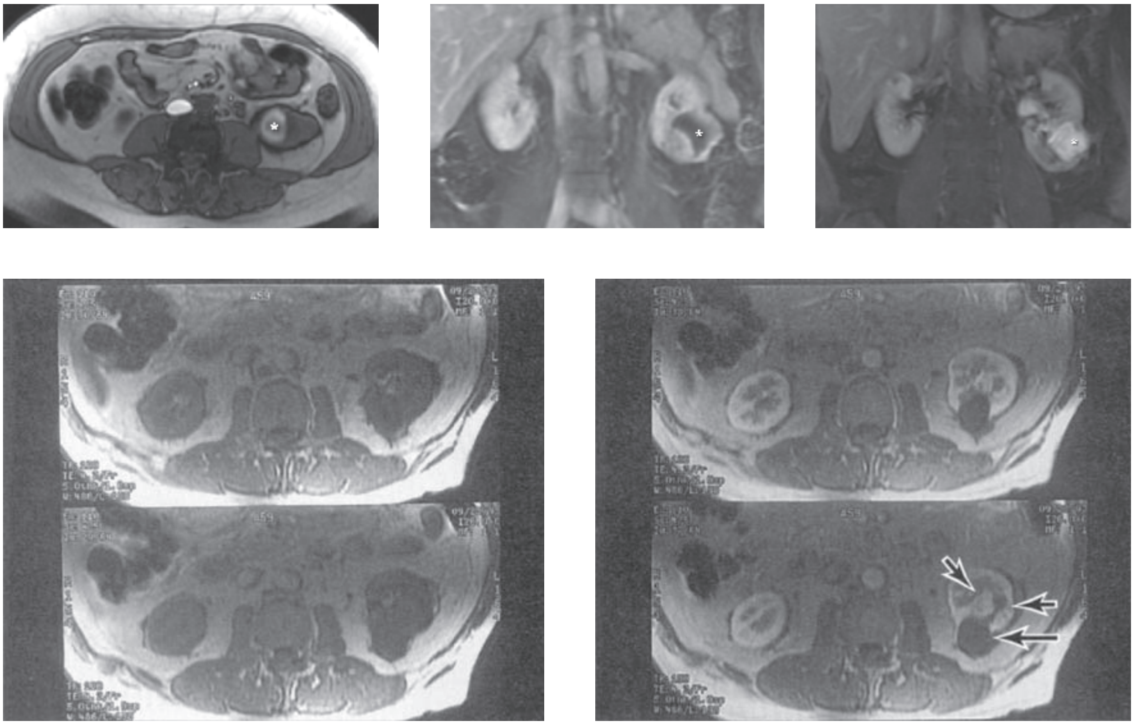


▲ **Figura 6.36.** Imagen de resonancia magnética (MRI) con aparente carcinoma renal. Las ventajas de la MRI son imágenes multiplanares y el uso de medio de contraste para una mejor caracterización del tumor. ***Imagen superior izquierda:*** imagen sagital con ponderación en T1 que muestra carcinoma renal grande (T) que surge del polo inferior del riñón derecho (K). Extensión del tumor hacia el espacio perirrenal posterior (*flecha*). Hígado (L). ***Imagen superior derecha:*** imagen coronal de un carcinoma renal grande (T) que reemplaza casi todo el parénquima del riñón izquierdo (K). Desplazamiento superior del páncreas (*flechas*). Hígado (L). ***Imágenes inferiores izquierda y derecha:*** imágenes de saturación de grasa antes y después de la inyección del medio de contraste. Tumor heterogéneo (*parte inferior derecha*) en la parte posterior del riñón derecho que muestra realce heterogéneo después de la inyección de gadolinio. El tumor se está extendiendo hacia la vena renal (*flechas*) y la vena cava inferior (I).

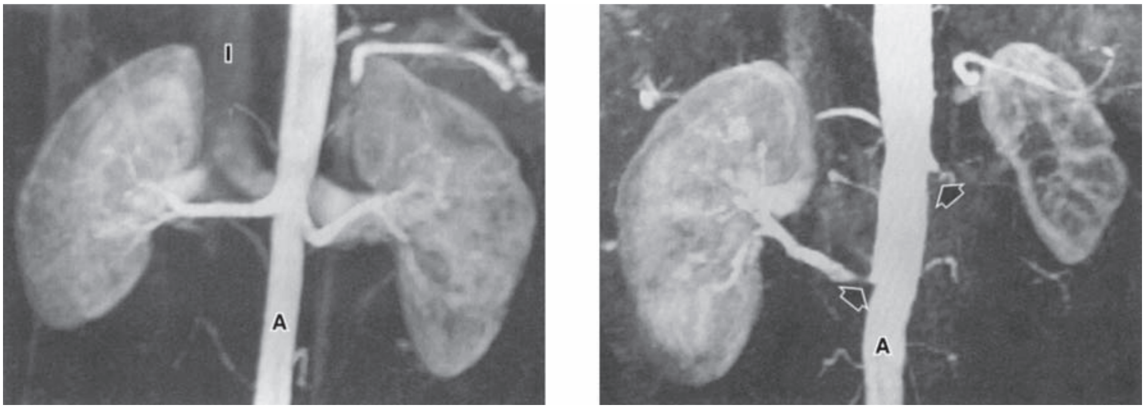
rápidas, es menos susceptible a la dirección de flujo y la sobreestimación de la estenosis, que puede verse en las imágenes MRA sin contraste. La MRA mejorada con gadolinio es útil para la evaluación de la estenosis de la arteria renal y para la evaluación de posibles donantes de riñón (figura 6.39).

La MRI se usa de manera primaria para estadificar los tumores vesicales y para diferenciar entre hipertrofia benigna de la pared vesical e infiltración de neoplasia maligna. También puede haber una posible ventaja en la MR endorrectal y de retracción de superficie para estadificar carcinoma vesical. Al obtener imágenes de la próstata, la MRI se usa sobre todo para estadificar a los pacientes con cáncer de próstata (Claus, *et al.*, 2004; Coakley, *et al.*, 2002; Mazaheri, *et al.*, 2008). La espectroscopia por MR aumenta la especificidad y reduce la variación entre observadores en este entorno (Shukla-Dave, *et al.*, 2007). La MRI de los testículos es apropiada cuando los otros estudios de imagen no son concluyentes y es aplicable a la evaluación de testículos no descendidos, traumatismo, orquiepididimitis y tumores.

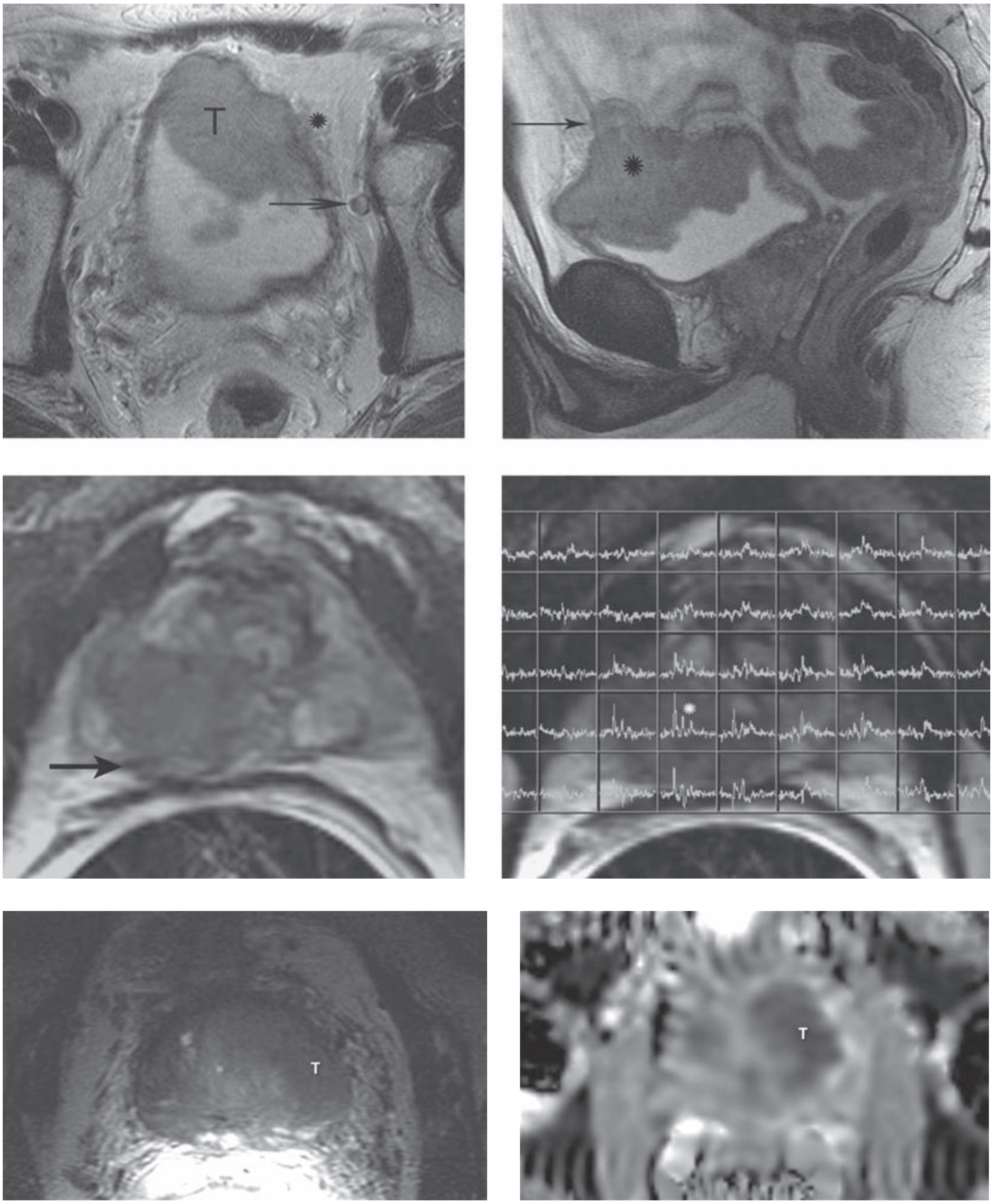
Una modificación de la técnica de MRI, llamada imagenología de **desplazamiento químico**, puede detectar canti-



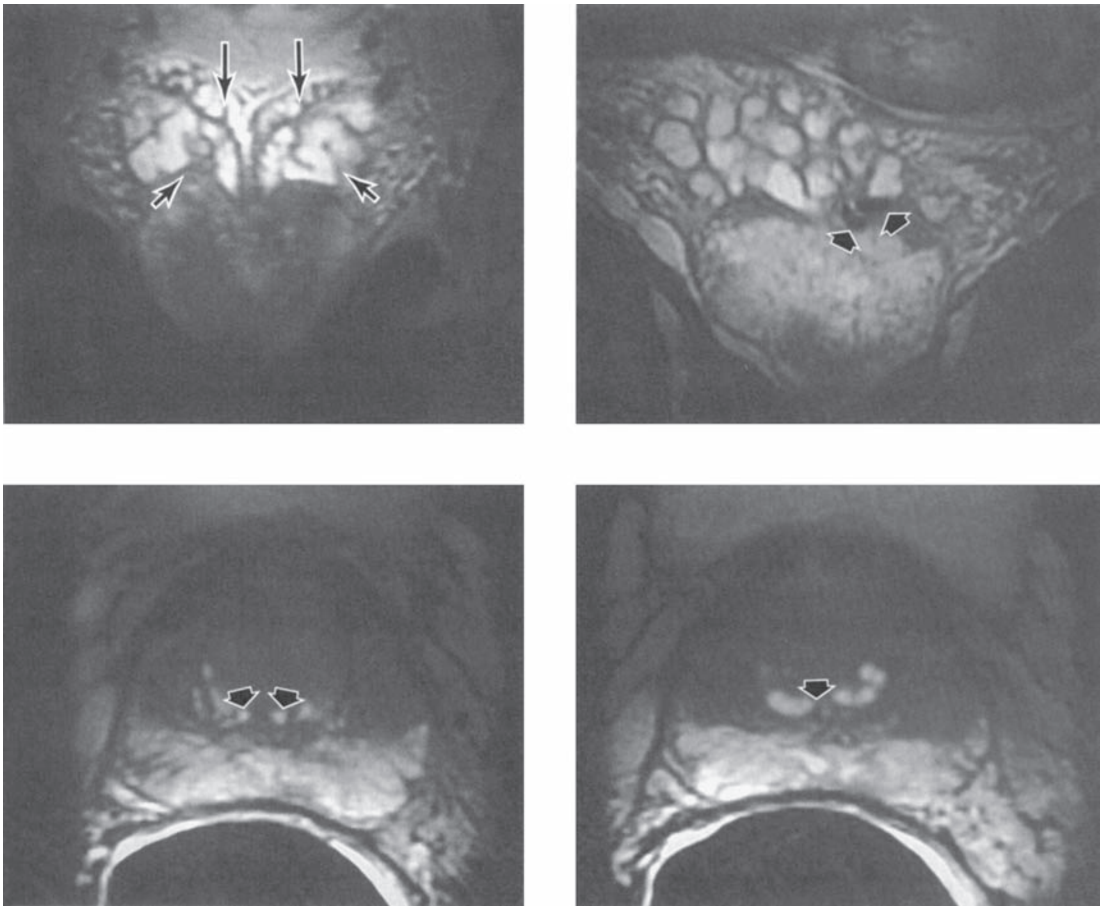
▲ **Figura 6.37.** Mujer de 42 años de edad con dolor abdominal después de una patada de karate con hematuria macroscópica. ***Imagen superior izquierda:*** imagen axial con ponderación en T1 y eco de gradiente fuera de fase que revela intensidad de señal elevada en T1 indicativa de hemorragia dentro de una lesión del riñón izquierdo (*asterisco*), confirmada como quística en otras secuencias. ***Imagen media superior:*** Imagen de saturación de grasa en T1 coronal después de administración intravenosa de gadolinio que muestra falta de realce en el quiste (*asterisco*). ***Imagen superior derecha:*** imagen demorada posterior al contraste que confirma comunicación con el sistema colector, que muestra llenado con contenido del quiste con gadolinio de señal elevada (*asterisco*). Hemorragia dentro de un divertículo caliceal después de traumatismo. ***Imágenes inferiores:*** imagen de resonancia magnética (MRI) antes y después del contraste de un carcinoma renal adyacente a un quiste en otro paciente. ***Imagen inferior izquierda:*** imagen con ponderación en T1 previa al contraste que muestra intensidades similares para el quiste, tumor y parénquima renal normal. ***Imagen inferior derecha:*** Imagen con ponderación en T1 posterior al contraste. El quiste (*flecha larga*) no está realzado. Se ven los márgenes del carcinoma renal realzado (*flechas cortas*). La colección de líquido central no tiene realce.



▲ **Figura 6.38.** Angiografía renal por resonancia magnética (MRA) mejorada con gadolinio. ***Izquierda:*** imagen de proyección de intensidad máxima (MIP) de una MRA renal en un posible donante de riñón de 22 años de edad. Las arterias renales son normales. ***Derecha:*** imagen MIP de una MRA renal en un hombre de 56 años de edad con sospecha de hipertensión renovascular que muestra un riñón izquierdo atrófico con una arteria renal izquierda ocluida (*flecha*) y una arteria renal derecha demasiado estenótica (*flecha abierta*). No se observan los vasos renales capsulares colaterales. A = aorta, I = vena cava inferior.



▲ **Figura 6.39.** Exploración de la pelvis con resonancia magnética nuclear (MRI). Las imágenes superiores son ejemplos de la capacidad de la MRI para evaluar neoplasmas vesicales. ***Imagen superior izquierda:*** imagen axial con ponderación en T2. Tumor vesical anterior grande (T) que muestra conjunto de grasa perivesicular relacionada (*asterisco*), lo que eleva la sospecha de extensión a través de la capa muscular. Un vaso notorio (*flecha*) en la región obturadora izquierda sale por el agujero obturador en imágenes más inferiores. ***Imagen superior derecha:*** imagen sagital con ponderación en T2. El tumor (*asterisco*) se extiende en el remanente uracal (*flecha*). ***Filas intermedia e inferior:*** cáncer de próstata. Imagen axial con ponderación en T2 (*imagen intermedia izquierda*) que muestra tumor dominante periférico en la parte media de la glándula derecha y la zona de transición con extensión extracapsular posterior macroscópica (*flecha*). La espectroscopia sobreimpuesta confirma la disminución de citrato (*asterisco*) en comparación con la colina adyacente y la concentración máxima de creatina en la región del tumor (*parte intermedia derecha*). ***Imagen inferior izquierda:*** imagen axial con ponderación en T2 en otro paciente que muestra una lesión grande en la parte media de la glándula (T) con indiferenciación e irregularidad capsular relacionadas. ***Imagen inferior derecha:*** el mapeo de coeficiente de difusión evidente confirma la difusión restringida dentro del tumor (T). La biopsia de Gleason 4 + 3 probó que había tumor hasta en 75% de las partes centrales.

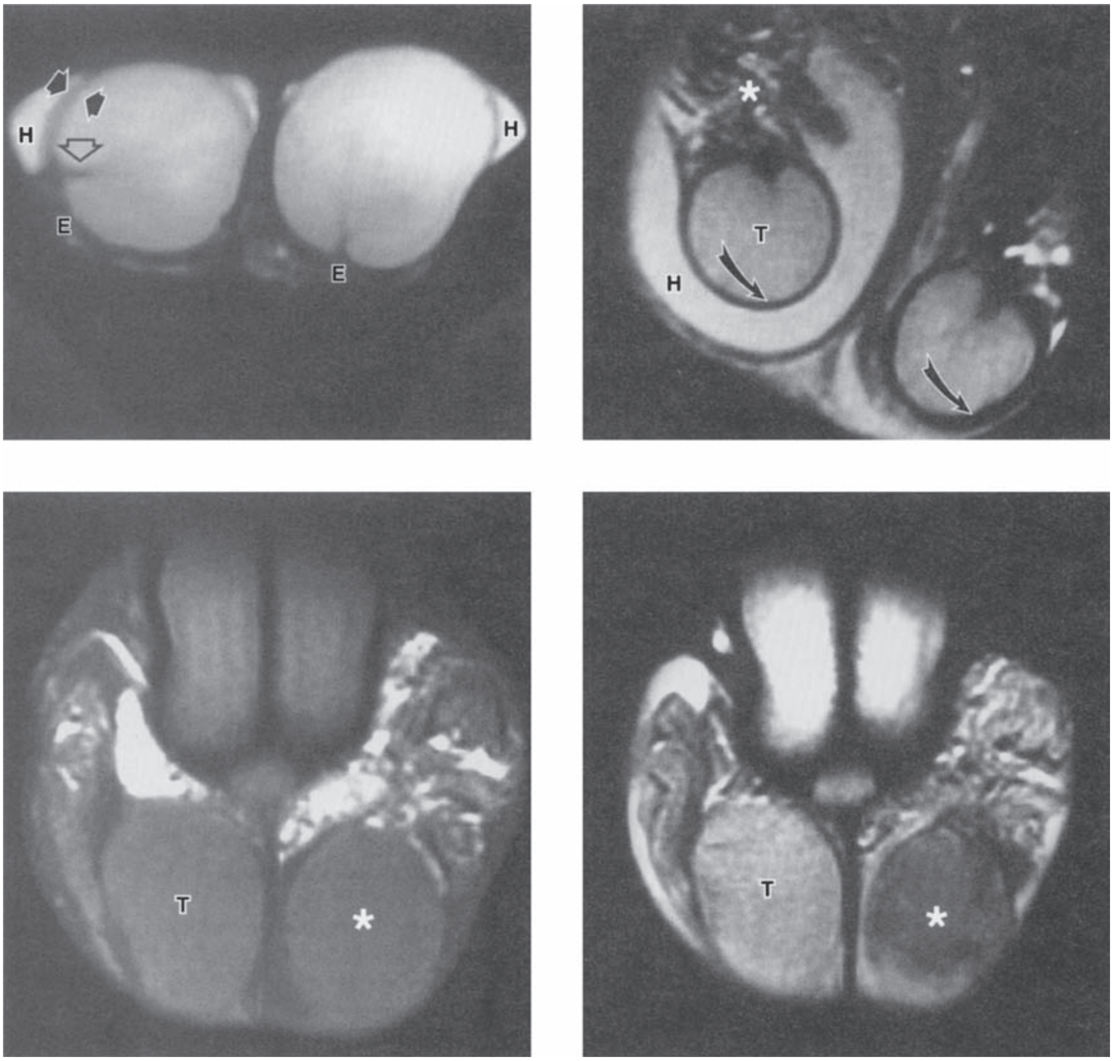


▲ **Figura 6.40.** Resonancia magnética nuclear (MRI) de vesículas seminales, conductos deferentes y eyaculadores. ***Imagen superior izquierda:*** imagen con ponderación en T2, vesículas seminales y conductos deferentes y eyaculadores normales. La ampolla de un conducto deferente (*flechas largas*) suele ser de intensidad de señal elevada en imágenes con ponderación en T2 y está en sentido medial inmediato a las vesículas seminales (*flechas cortas*). Las vesículas seminales también son de intensidad de señal elevada y están dobladas sobre la próstata. ***Imagen superior derecha:*** cálculos de la vesícula seminal y el conducto deferente. Imágenes coronales con ponderación en T2 que muestran cálculos de baja señal dentro del conducto deferente proximal y aspecto medial de la vesícula seminal en la izquierda (*flechas*). El paciente tuvo antecedentes de prostatitis, dolor prostático y eyaculación hemorrágica. ***Imagen inferior izquierda:*** imagen axial con ponderación en T2 a través de la próstata. La zona periférica es de intensidad de señal elevada normal. Los conductos eyaculadores normales (*flechas*) se identifican como dos pequeños conductos centrales de intensidad de señal elevada dentro de la zona central de señal menor. ***Imagen inferior derecha:*** imagen axial con ponderación en T2 a través de la próstata que revela un cálculo de intensidad de señal baja (*flecha*) dentro del conducto eyaculador derecho (mismo paciente que en la imagen de la parte superior derecha).

dades microscópicas de la grasa dentro de lesiones (figura 6.35, imágenes de la parte media). Esta técnica suele utilizarse para caracterizar masas suprarrenales. Estas masas que contienen grasa son adenomas suprarrenales o mielolipomas, de modo que la observación de grasa en la CT o MRI en una lesión suprarrenal la caracteriza como una lesión benigna, aun en el paciente oncológico.

La urografía por MR utiliza la sensibilidad de la MR para mostrar líquido (orina), que produce imágenes parecidas a una urografía sin la necesidad de medio de contraste. Esta técnica es sensible en la detección de la ureterohidronefrosis y es muy útil en pacientes con reacciones de contraste o insuficiencia renal previas. También puede mostrarse el tumor en las vías superiores (Takahashi, *et al.*, 2008, 2009).

La imagenología ponderada con difusión, una técnica bajo investigación activa para imagenología urológica con implementación clínica reciente, explota la difusión restringida de agua en tejido muerto. Esta técnica ha mostrado beneficios y promesas adicionales, sobre todo para detección



▲ **Figura 6.41.** Aspecto del contenido del escroto en resonancia magnética nuclear (MRI). ***Imagen superior izquierda:*** testículos normales, imagen con ponderación en T2. El tejido testicular presenta intensidad de señal elevada homogénea. La túnica albugínea (*flechas*) muestra baja intensidad de señal al igual que los testículos en el mediastino (*punta de flecha abierta*). Pequeña cantidad de hidrocele de líquido (H). El epidídimo (E) presenta baja intensidad de señal. ***Imagen superior derecha:*** hidrocele del escroto derecho (imagen con ponderación en T2). El hidrocele (H) muestra intensidad de señal elevada. Testículos (T). Túnica albugínea (*flechas negras curvas*). Varicocele (*asterisco*). ***Imágenes inferiores izquierda y derecha:*** imágenes de tumor testicular. En la imagen de densidad de protones (*parte inferior izquierda*), la intensidad de la señal de ambos testículos es similar. En la imagen con ponderación en T2 (*parte inferior derecha*), el tumor testicular (*asterisco*) muestra baja intensidad de señal en comparación con la más elevada del tejido testicular normal (T).

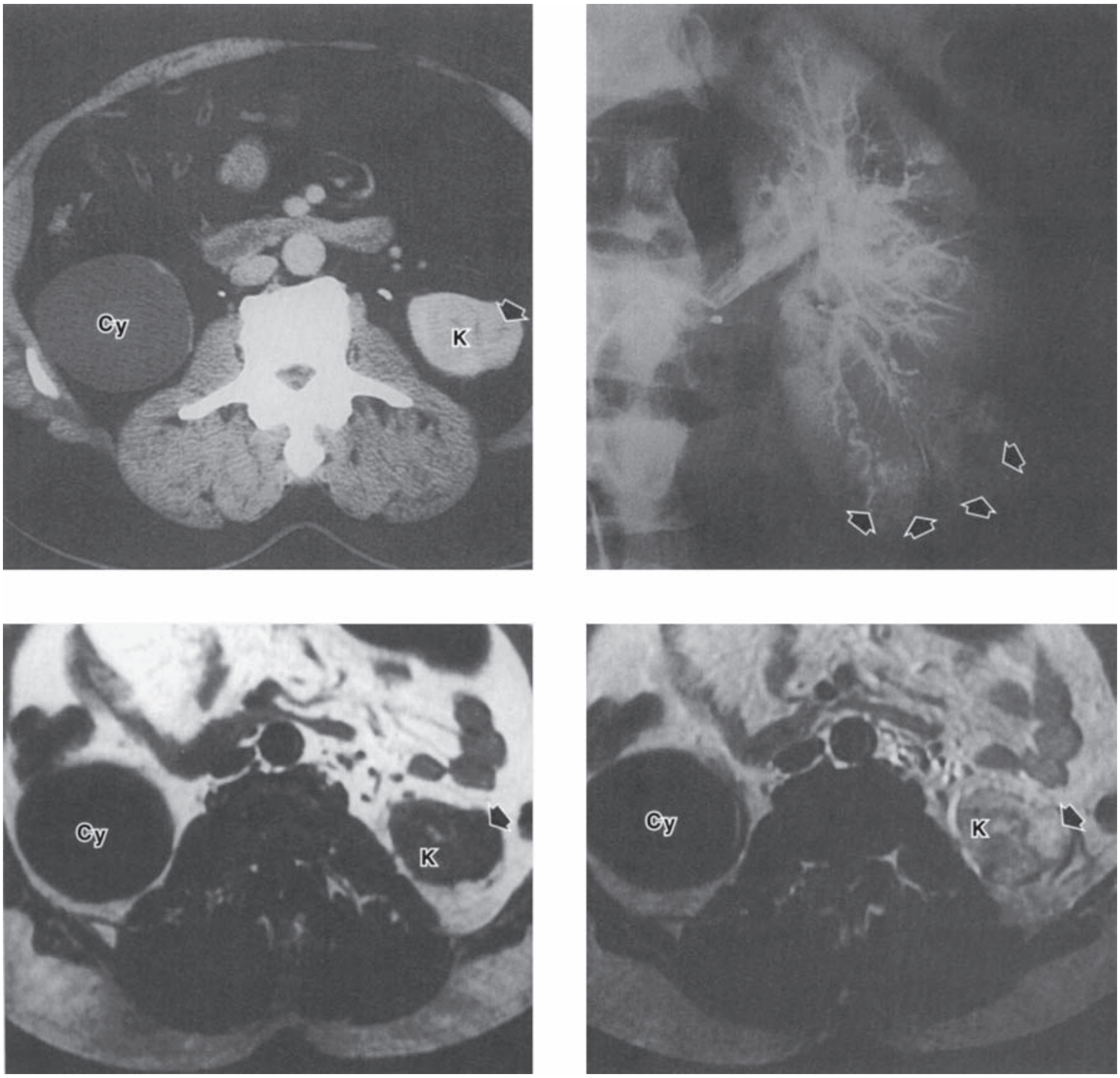
de lesiones en imagenología oncológica (Lim, *et al.*, 2009; Mazaheri, *et al.*, 2008; Seitz, *et al.*, 2009).

▶ Ventajas y desventajas

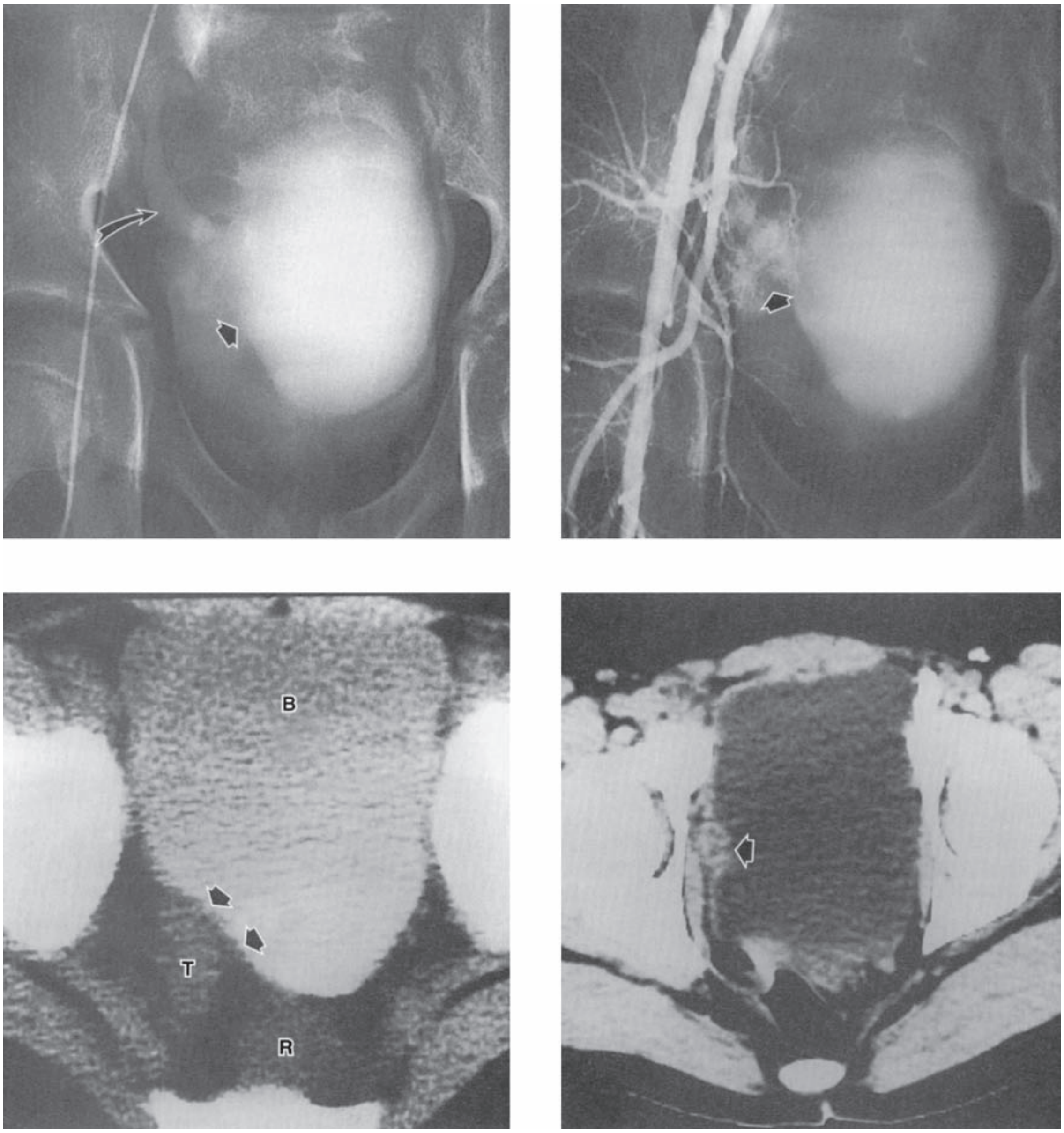
Algunas ventajas de la MRI son obtención directa de imágenes en cualquier plano deseado (aunque los principales estándares son los planos transverso, sagital y coronal), elección de un campo de visión grande o pequeño, excelente contraste de tejidos blandos, imágenes sin exposición a radiación ionizante y (en comparación con la ecografía) menos dependencia del operador. La MRI puede proporcionar imágenes de vasos sanguíneos y vías urinarias sin material de contraste. Sin embargo, la MR no tiene sus desventajas. El tiempo de exploración es bajo y, como resultado, la claridad de la imagen suele ser inferior que la de CT. Entre las contraindicaciones absolutas a la MRI se incluye la presencia de 1) clips de aneurisma intracraneal, a menos que el médico de referencia esté seguro de que el clip está hecho de material que no es ferromagnético (como el titanio); 2) fragmentos de metal intraorbitario; y 3) cualquier implante que pueda activarse por medios eléctricos, magnéticos o mecánicos (incluidos marcapasos cardiacos, bioestimuladores, neuroestimuladores, implantes cocleares y dispositivos para audición). Contraindicaciones relativas como el embarazo siempre deben verse bajo la luz de la comparación entre el riesgo y el beneficio de la exploración.

COMPARACIÓN ENTRE MÉTODOS DE IMAGENOLOGÍA (FIGURAS 6.42 A 6.45)

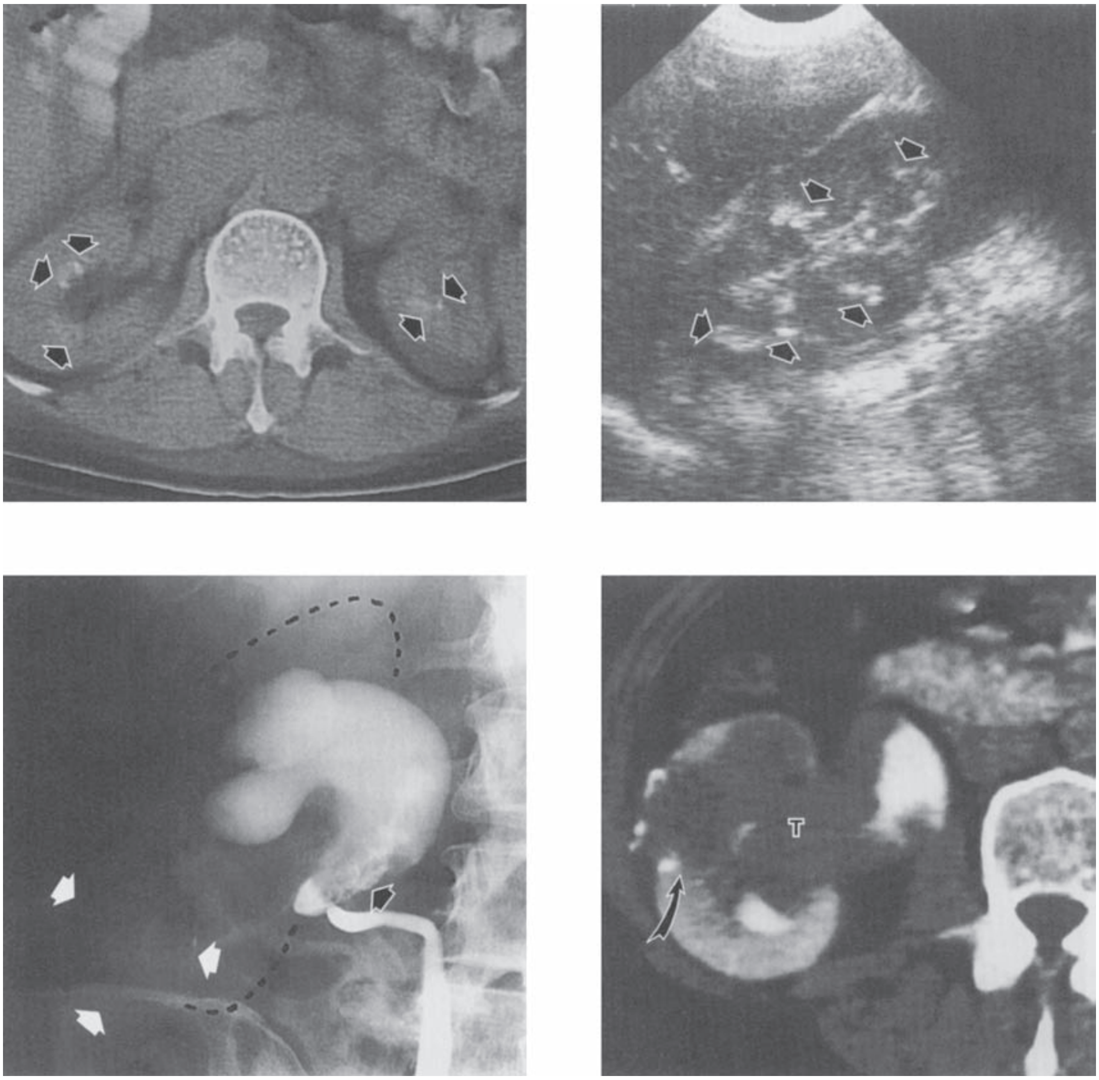
A medida que se han desarrollado nuevos métodos de imagenología, han ocurrido cambios en los patrones de uso de cada tipo de imagenología. Por ejemplo, la mayor familiaridad con la ecografía y la CT y la confianza en ella han producido una disminución sustancial en el uso de muchos estudios urorradiológicos convencionales establecidos desde hace mucho, como EU (Lang, *et al.*, 2003).



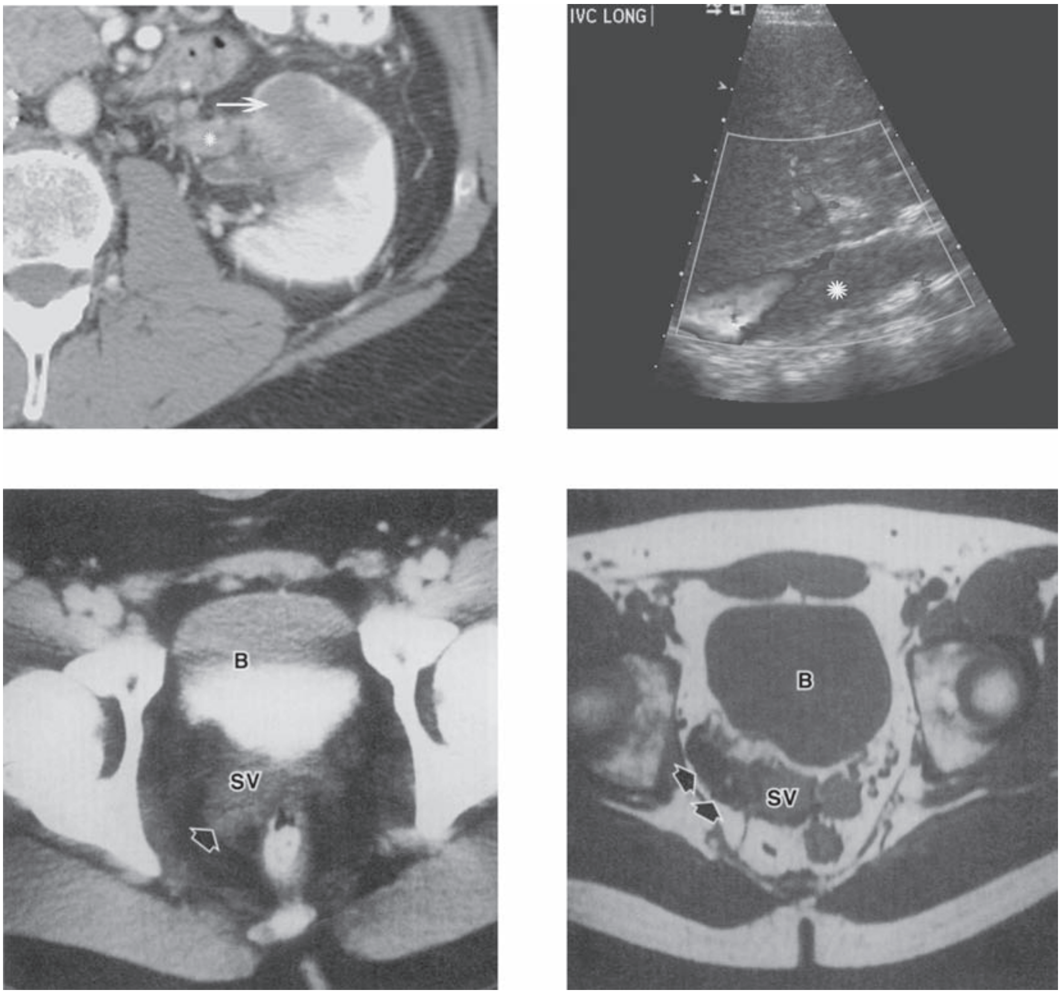
▲ **Figura 6.42.** Comparación entre los métodos de imagenología en la evaluación de carcinoma renal. ***Imagen superior izquierda:*** tomografía computarizada (CT) que muestra un quiste renal (Cy) en el riñón derecho. Hay una protuberancia (*flecha*) en el contorno del riñón izquierdo (K), pero es difícil discernir si la lesión representa un neoplasma. ***Imagen superior derecha:*** angiografía que muestra lesiones vasculares pequeñas en el polo inferior del riñón izquierdo (*flechas*). ***Imágenes inferiores izquierda y derecha:*** MRI. ***Imagen inferior izquierda:*** exploración sin contraste con ponderación en T1. ***Imagen inferior derecha:*** exploración posterior al contraste con ponderación en T1. El quiste renal (Cy) en el riñón derecho no muestra ningún realce. La lesión (*flecha*) en el riñón izquierdo (K) que muestra realce marcado e indica que tiene una naturaleza sólida. En este ejemplo, la MRI con realce por contraste es superior a la CT en la detección y caracterización de la masa renal izquierda.



▲ **Figura 6.43.** Comparación entre métodos de imagenología: feocromocitoma extrasuprarrenal metastásico familiar. Niño de 10 años de edad con hipertensión y convulsiones precipitadas por palpación abdominal. Antecedentes familiares de feocromocitoma extrasuprarrenal múltiple en la madre. ***Imagen superior izquierda:*** urografía intravenosa. El uréter derecho está dilatado y elevado (*flecha curva*), y la porción posterior derecha de la vejiga desplazada hacia la izquierda (*flecha recta*). El diagnóstico urográfico es un posible feocromocitoma paravesical extrasuprarrenal. ***Imagen superior derecha:*** arteriografía femoral derecha. Tinción tumoral (*flecha*) en ubicación paravesical derecha. El diagnóstico angiográfico es feocromocitoma paravesical extrasuprarrenal. ***Imagen inferior izquierda:*** tomografía computarizada (CT). Tomografía transversa a través de la vejiga (B) que muestra el tumor (T) que presiona la vejiga (*flechas*). R = recto. ***Imagen inferior derecha:*** CT. Tomografía transversa a través de la vejiga. La recurrencia de síntomas que sigue la eliminación del feocromocitoma paravesical pidió otra CT, que muestra tumor recurrente (*flecha*) en la pared vesical. Cada estudio de imagenología complementa o suplementa al anterior. Sin embargo, ninguno diagnosticó la pequeña metástasis hepática descubierta en la cirugía.



▲ **Figura 6.44.** Comparación entre métodos de imagenología. La ***imagen superior izquierda*** es un ejemplo de una tomografía computarizada (CT) sin realce, y la imagen superior derecha es un estudio de ecografía para mostrar calcificaciones renales. Las finas calcificaciones en la región medular indican nefrocalcinosis medular. Son de densidad elevada en la CT (*flechas*) y se muestran como focos ecogénicos (*flechas*) en una exploración de ecografía. ***Partes inferiores izquierda y derecha:*** ejemplo de imágenes de carcinoma de células de transición y quiste renal calcificado. Urografía retrógrada (*parte inferior izquierda*) que muestra defectos de llenado debidos a tumor en la pelvis renal (*flecha negra*) en la unión ureteropélvica, y también se ve en las calcificaciones en una masa del polo interior (*flechas blancas*). Obsérvese que el infundíbulo y los cálices del polo inferior no se opacan en esta mujer de 45 años de edad con hematuria. En la CT (*parte inferior derecha*) la naturaleza quística de la masa renal calcificada (*flecha curva*) se muestra bien en la CT, en que se observa mejor la extensión del tumor (T), que abarca todo el polo inferior del riñón y se extiende en la pelvis renal dilatada.



▲ **Figura 6.45.** Comparación entre métodos de imagenología. ***Imágenes superiores izquierda y derecha:*** sarcoma renal con invasión vascular. CT axial (*imagen superior izquierda*) que revela una masa en el riñón izquierdo (*flecha*). La vena renal izquierda visualizada está invadida y expandida con trombos (*asterisco*). En esta ecografía Doppler sagital (*imagen superior derecha*) en el mismo paciente, el trombo se extiende a lo largo de la línea media de la vena renal izquierda a la vena cava inferior (IVC) (*asterisco*). ***Imágenes inferiores izquierda y derecha:*** malformación venosa arterial hacia las vesículas seminales. En la CT (*imagen inferior izquierda*), la vesícula seminal (SV) derecha está agrandada, pero es difícil discernir la naturaleza del agrandamiento (*flecha*). En una resonancia magnética nuclear (MRI) (*imagen inferior derecha*), los vasos agrandados (*flechas*) se muestran como la sangre que fluye dentro del vaso, que carece de la intensidad de señal en contraste con la intensidad del medio de las vesículas seminales (SV). Vejiga urinaria (B).

Varios factores intervienen en estos cambios: 1) la mayor efectividad de los métodos de imagenología más recientes sobre los antiguos para algunos aspectos del urodiagnóstico; 2) la disponibilidad de equipo, de personal técnico capacitado para que lo opere y de médicos que interpretan los resultados; 3) mayor conciencia de los peligros de la radiación ionizante (Nawfel, *et al.*, 2004), y 4) el deseo de usar exploraciones sin intervención, si es posible.

Debido a que se dispone de muchos tipos diferentes de métodos de imagenología, cada uno con costos, riesgos y áreas de efectividad diferentes, puede ser difícil para el médico decidir cuál método arroja la mayor cantidad de información con el costo y el riesgo menores. Un estudio determinado puede ser crítico en una situación diagnóstica pero inútil en otra. Por ejemplo, la ecografía es un excelente método que no requiere invasión, y económico para las diferencias de quistes simples de otras lesiones en el riñón, pero es mucho menos efectiva en la obtención de imágenes de las glándulas suprarrenales y los uréteres que la CT. La ecografía también depende de manera considerable de la habilidad del operador. La CT produce excelentes imágenes y es, en la actualidad, el método de imagenología preferido para la exploración del retroperitoneo. La MRI rivaliza con la CT en la capacidad de obtención de imágenes de algunas estructuras, como el riñón, pero es sobrepasada por la CT en las imágenes de pelvis. Con avances en el equipo y las técnicas, es probable que aumente el uso de la MRI en urología.

El paciente y el médico se benefician de la consulta cuidadosa con el radiólogo para asegurar que los métodos de imagenología elegidos tienen valor para el diagnóstico y la planeación del tratamiento, y no duplican o sólo confirman hallazgos establecidos, con pérdida de tiempo y gasto adicional.

BIBLIOGRAFÍA

Agentes de contraste

Bettmann MA: Frequently asked questions: Iodinated contrast agents. Radiographics 2004; 24(Suppl 1):S3-S10. [PMID: 15486247]

Caro JJ *et al.*: The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs low-osmolality contrast media: A meta-analysis. AJR Am J Roentgenol 1991; 156(4):825-832. [PMID: 1825900]

Freed KS *et al.*: Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication. AJR Am J Roentgenol 2001; 176(6):1389-1392. [PMID: 11373198]

Remy-Jardin M *et al.*: Safety and effectiveness of gadolinium-enhanced multi-detector row spiral CT angiography of the chest: Preliminary results in 37 patients with contraindications to iodinated contrast agents. Radiology 2005; 235(3):819-826. [PMID: 15845797]

Violon D: Renal failure and iodinated contrast media. A review. JBR-BTR 1999; 82(2):57-62. [PMID: 10874391]

Weese DL *et al.*: Contrast media reactions during voiding cystourethrography or retrograde pyelography. Urology 1993; 41(1):81-84. [PMID: 8420087]

Radiografía

Amis ES Jr: Epitaph for the urogram. Radiology 1999; 213(3):639-640.

Chan DY *et al.*: Image-guided therapy in urology. J Endourol 2001; 15(1):105-110. [PMID: 11248911]

Dyer RB *et al.*: Intravenous urography: Technique and interpretation. Radiographics 2001; 21(4):799-821; discussion 822-794.

McFarlane JP *et al.*: Outpatient ureteric procedures: A new method for retrograde ureteropyelography and ureteric stent placement. BJU Int 2001; 87(3):172-176. [PMID: 11167637]

Morey AF *et al.*: Bladder rupture after blunt trauma: Guidelines for diagnostic imaging. J Trauma 2001; 51(4):683-686. PMID: 11586159]

Ecografía

Agrawal A *et al.*: Clinical and sonographic findings in carcinoma of the penis. J Clin Ultrasound 2000; 28(8):399-406. [PMID: 10993967]

Ascenti G *et al.*: Complex cystic renal masses: Characterization with contrast-enhanced US. Radiology 2007; 243(1):158-165.

Bateman GA, Cuganesan R: Renal vein Doppler sonography of obstructive uropathy. AJR Am J Roentgenol 2002; 178(4):921-925. [PMID: 11906873]

Carmignani L *et al.*: High incidence of benign testicular neoplasms diagnosed by ultrasound. J Urol 2003; 170(5):1783-1786. [PMID: 14532776]

Caoili EM *et al.*: Evaluation of sonographically guided percutaneous core biopsy of renal masses. AJR Am J Roentgenol 2002; 179(2):373-378. [PMID: 12130435]

Chow L *et al.*: Power Doppler imaging and resistance index measurement in the evaluation of acute renal transplant rejection. J Clin Ultrasound 2001; 29(9):483-490. [PMID: 11745858]

Datta SN *et al.*: Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria—a report of over 1,000 cases. Ann R Coll Surg Engl 2002; 843):203-205. [PMID: 12092877]

Fan L *et al.*: Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. J Ultrasound Med 2008; 276):875-885.

Frauscher F *et al.*: Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: Impact on prostate cancer detection. J Urol 2002; 1674):1648-1652. [PMID: 11912381]

Hart JL *et al.*: Ultrasound imaging of the scrotum. Br J Hosp Med (Lond) 2008; 692):M18-M21.

Ragheb D, Higgins JL Jr: Ultrasonography of the scrotum: Technique, anatomy, and pathologic entities. J Ultrasound Med 2002; 212):171-185. [PMID: 11833873]

Sellars ME, Sidhu PS: Ultrasound appearances of the testicular appendages: Pictorial review. Eur Radiol 2003; 131):127-135. [PMID: 12541120]

Sparano A *et al.*: Using color power Doppler ultrasound imaging to diagnose the acute scrotum. A pictorial essay. Emerg Radiol 2008; 155):289-294.

Tomografía computarizada

Abramson S *et al.*: Impact in the emergency department of unenhanced CT on diagnostic confidence and therapeutic efficacy in patients with suspected renal colic: A prospective survey. 2000 ARRS President's Award. American Roentgen Ray Society. AJR Am J Roentgenol 2000; 1756):1689-1695. [PMID: 11090405]

Boll DT *et al.*: Renal stone assessment with dual-energy multidetector CT and advanced postprocessing techniques: Improved characterization of renal stone composition—pilot study. Radiology 2009; 2503):813-820.

Brown CL *et al.*: Dual-energy CT iodine overlay technique for characterization of renal masses as cyst or solid: A phantom feasibility study. Eur Radiol 2009; 195):1289-1295.

Caoili EM *et al.*: Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. AJR Am J Roentgenol 2000; 1755):1411-1415. [PMID: 11044054]

Caoili EM *et al.*: Urinary tract abnormalities: Initial experience with multi-detector row CT urography. Radiology 2002; 2222):353-360.

Caoili EM *et al.*: Optimization of multi-detector row CT urography: Effect of compression, saline administration, and prolongation of acquisition delay. Radiology 2005; 2351):116-123. [PMID: 15716388]

Graser A *et al.*: Dual energy CT characterization of urinary calculi: Initial in vitro and clinical experience. Invest Radiol 2008; 432): 112-119.

Graser A *et al.*: Dual-energy CT in patients suspected of having renal masses: Can virtual nonenhanced images replace true nonenhanced images? Radiology 2009; 2522):433-440.

Israel GM, Bosniak MA. How I do it: Evaluating renal masses. Radiology 2005; 2362):441-450. [PMID: 16040900]

Joffe SA *et al.*: Multi-detector row CT urography in the evaluation of hematuria. Radiographics 2003; 236):1441-1455; discussion 1446-1455. [PMID: 14615555]

Kawashima A *et al.*: Imaging evaluation of posttraumatic renal injuries. Abdom Imaging 2002; 272):199-213. [PMID: 11847582]

Primak AN *et al.*: Noninvasive differentiation of uric acid versus non-uric acid kidney stones using dual-energy CT. Acad Radiol 2007; 14(12):1441-1447.

Shin SS *et al.*: The sentinel clot sign: A useful CT finding for the evaluation of intraperitoneal bladder rupture following blunt trauma. Korean J Radiol 2007; 86):492-497.

Szolar DH *et al.*: Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: Mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. Radiology 2005; 2342):479-485. [PMID: 15671003]

Vaccaro JP, Brody JM: CT cystography in the evaluation of major bladder trauma. Radiographics 2000; 205):1373-1381. [PMID: 10992026]

Imágenes de resonancia magnética

Claus FG *et al.*: Pretreatment evaluation of prostate cancer: Role of MR imaging and 1H MR spectroscopy. Radiographics 2004; 24(Suppl 1):S167-S180. [PMID: 15486239]

Coakley FV *et al.*: Prostate cancer tumor volume: Measurement with endorectal MR and MR spectroscopic imaging. Radiology 2002; 2231):91-97. [PMID: 11930052]

Harisinghani MG *et al.*: Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med 2003; 348(25):2491-2499. [PMID: 12815134]

Hricak H *et al.*: The role of preoperative endorectal magnetic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. Cancer 2004; 100(12):2655-2663. [PMID: 15197809]

Lim HK *et al.*: Prostate cancer: Apparent diffusion coefficient map with T2-weighted images for detection—a multireader study. Radiology 2009; 2501):145-151.

Mazaheri Y *et al.*: Prostate cancer: Identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3D 1H MR spectroscopic imaging—correlation with pathologic findings. Radiology 2008; 2462):480-488.

Muglia V *et al.*: Magnetic resonance imaging of scrotal diseases: When it makes the difference. Urology 2002; 593):419-423. [PMID: 11880084]

Mullerad M *et al.*: Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. J Urol 2005; 1746):2158-2163. [PMID: 16280755]

Pretorius ES *et al.*: MR imaging of the penis. Radiographics 2001; 21:S283-S298; discussion S298-289. [PMID: 11598264]

Ryu J, Kim B: MR imaging of the male and female urethra. Radiographics 2001; 215):1169-1185. [PMID: 11553824]

Seitz M *et al.*: Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer. Eur Urol 2009; 554):801-814.

Shukla-Dave A *et al.*: Detection of prostate cancer with MR spectroscopic imaging: An expanded paradigm incorporating polyamines. Radiology 2007; 2452):499-506.

Takahashi N *et al.*: Small (<2-cm) upper-tract urothelial carcinoma: Evaluation with gadolinium-enhanced three-dimensional spoiled gradient-recalled echo MR urography. Radiology 2008; 2472):451-457.

Takahashi N *et al.*: MR urography for suspected upper tract urothelial carcinoma. Eur Radiol 2009; 194):912-923.

Wertman R *et al.*: Risk of nephrogenic systemic fibrosis: Evaluation of gadolinium chelate contrast agents at four American universities. Radiology 2008; 2483):799-806.

Comparación entre métodos de imagenología

Andrews SJ *et al.*: Ultrasonography and abdominal radiography versus intravenous urography in investigation of urinary tract infection in men: Prospective incident cohort study. BMJ 2002; 324 (7335):454-456. [PMID: 11859046]

Bigongiari LR *et al.*: Trauma to the bladder and urethra. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Radiology 2000; 215(Suppl):733-740. [PMID: 11429965]

Heidenreich A *et al.*: Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: Review of all imaging modalities. Eur Urol 2002; 414):351-362. [PMID: 12074804]

Jaffe JS *et al.*: A new diagnostic algorithm for the evaluation of microscopic hematuria. Urology 2001; 575):889-894. [PMID: 11337288]

Kawashima A *et al.*: Imaging of renal trauma: A comprehensive review. Radiographics 2001; 213):557-574. [PMID: 11353106]

Lang EK *et al.*: Computerized tomography tailored for the assessment of microscopic hematuria. J Urol 2002; 167(2 Pt 1):547-554. [PMID: 11792916]

Lang EK *et al.*: Improved detection of renal pathologic features on multiphasic helical CT compared with IVU in patients presenting with microscopic hematuria. Urology 2003; 613):528-532.

Nawfel RD *et al.*: Patient radiation dose at CT urography and conventional urography. Radiology 2004; 2321):126-132. [PMID: 15220498]

Sourtzis S *et al.*: Radiologic investigation of renal colic: Unenhanced helical CT compared with excretory urography. AJR Am J Roentgenol 1999; 1726):1491-1494. [PMID: 10350278]

Sudah M *et al.*: Patients with acute flank pain: Comparison of MR urography with unenhanced helical CT. Radiology 2002; 223 1):98-105.

Wefer AE *et al.*: Advances in uroradiological imaging. BJU Int 2002; 895):477-487; Quiz i-iii. [PMID: 11929470]

7

Radiología vascular con intervención*

Roy L. Gordon, MD

Los procedimientos urorradiológicos con intervención pueden dividirse en dos grupos principales: vascular y no vascular percutáneo. Los procedimientos no vasculares percutáneos con intervención se analizan en muchos lugares. La vía intravascular se emplea, como tratamiento de elección, para la embolización de fístulas arteriovenosas (AVF) o malformaciones, y para sitios de hemorragia. La embolización transcatéter se usa para embolización de tumores, para la ablación de la función renal, para el tratamiento de las várices en las venas testicular y ovárica, y para el tratamiento de priapismo de flujo alto (Ginat, *et al.*., 2009). La angioplastia y la inserción de endoprótesis de arterias renales estenóticas son técnicas endovasculares realizadas con frecuencia para el tratamiento de neuropatía isquémica e hipertensión renal izquierda. Los aneurismas de la arteria renal pueden tratarse también mediante técnicas dirigidas por sonda como injerto de endoprótesis cubiertas y embolización selectiva. En ocasiones, se suministran agentes fibrinolíticos mediante una sonda endovascular para arterias renales con trombosis. También existen dispositivos mecánicos para el tratamiento endovascular de vasos renales con trombosis. En este capítulo se revisan las intervenciones intravasculares.

EMBOLIZACIÓN TRANSCATÉTER

AVF y malformaciones renales

La embolización transcatéter es el tratamiento de elección para AVF renales, que pueden ser congénitas, espontáneas o adquiridas. Las AVF iatrogénicas son el tipo más común tratado con embolización transcatéter. Esto ocurre como complicación de procedimientos como biopsia renal percutánea (Libicher, *et al.*, 2006), colocación de nefrostomía y pielolitotomía. El traumatismo o la cirugía también pueden producir AVF. Las AVF que ocurren en el riñón trasplantado se tratan con éxito mediante embolización. El hallazgo angiográfico clásico de AVF espontánea o adquirida es una arteria de irrigación con una vena de drenaje temprano. Hallazgos secundarios son seudoaneurisma y extravasación de material de contraste. Las AVM congénitas (malformaciones AV) constan de un grupo de varios vasos comunicantes retraídos que pueden estar relacionados con arterias de alimentación agrandadas y venas de drenaje.

Los modos de presentación clínica son hematuria; hemorragia retroperitoneal o intraperitoneal; e insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomegalia, o ambas. Puede presentarse hipertensión como consecuencia de isquemia secundaria a derivación venosa de la sangre, lejos del área afectada. Puede escucharse un soplo en la exploración física. La ecografía Doppler dúplex es el estudio diagnóstico más útil, y se realiza antes de la intervención angiográfica.

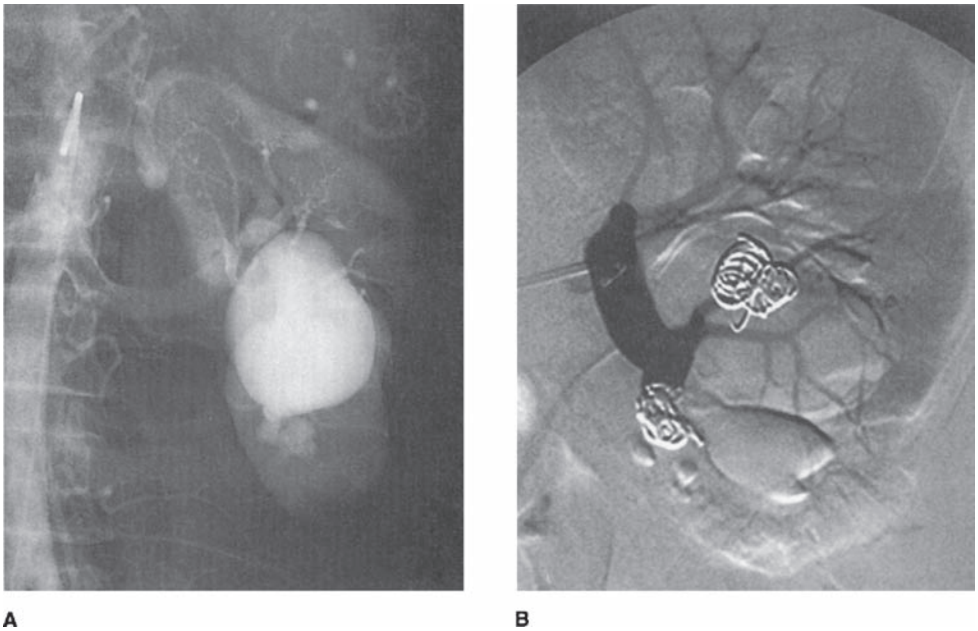
La intervención correcta requiere la identificación angiográfica, el sondaje selectivo y la embolización de la arteria de irrigación (figuras 7.1A, B). Mediante un método transfemoral, se realiza una aortografía abdominal para identificar la irrigación arterial al riñón hemorrágico. En el caso de un trasplante renal, se realiza una angiografía pélvica inicial en una proyección oblicua inclinada. La arteria que irriga el sitio de sangrado tiene sondaje selectivo. Entonces se usa una microsonda 3 French (3F) coaxial para el sondaje subselectivo y la embolización de la arteria de irrigación. El uso de una microsonda permite la colocación exacta del material embólico. Se emplean microespirales para la oclusión de AVF iatrogénicas, porque pueden desplegarse con mucha precisión, con lo que se reduce al máximo la pérdida de parénquima renal debida a la isquemia resultante (figuras 7.2A a C). El procedimiento suele realizarse sin complicaciones significativas. En muy pocas ocasiones, puede ocurrir embolización inadvertida en un lugar distinto del de destino o trombosis de la arteria renal.

Sitios de hemorragia

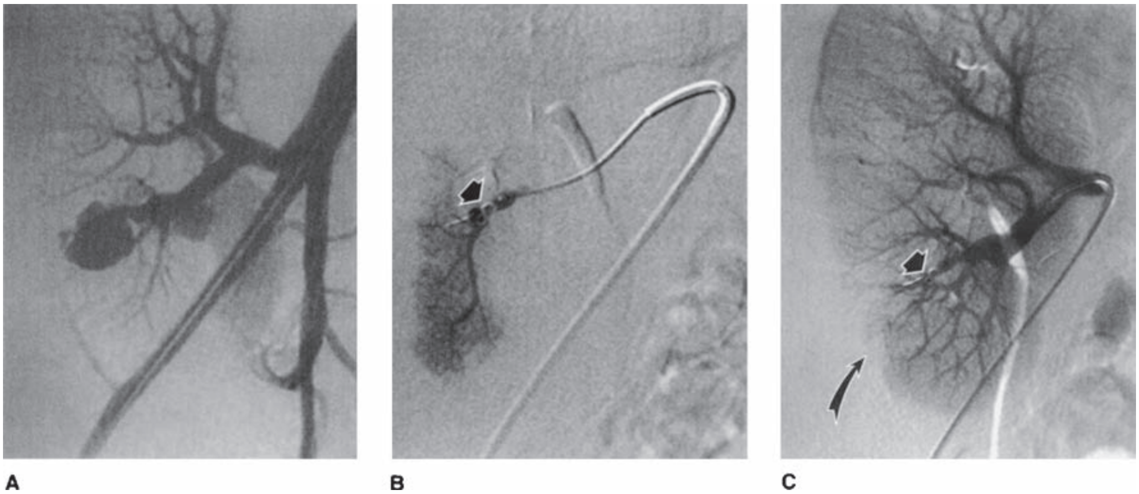
La embolización transcatéter juega un papel clave en el tratamiento de la hemorragia en las vías urinarias que se originan en riñón, uréter, vejiga y pelvis (Ginat, *et al.*, 2009). La hemorragia aguda, que amenaza la vida, puede ocurrir como consecuencia de traumatismo, instrumentación y tumores. La hemorragia crónica, resistente al tratamiento, está relacionada con cistitis por radiación, tumores, prostatectomía y

---

*Los autores desean agradecer al Dr. Anthony Verstandig, de Hadassah University Hospital, Jerusalén, Israel, por proporcionar la información y las imágenes clínicas del paciente que se describen en las figuras 7-4A y 7.4B.



▲ **Figura 7.1.** Embolización transcatéter de una malformación arteriovenosa (AVM) grande en una mujer de 64 años de edad con hematuria. ***A:*** aortografía convencional del flujo medio. Se ve una arteria renal agrandada. Hay una AVM grande, con forma de serpiente, que surge de la rama de la arteria renal del polo inferior con dilatación del aneurisma de la vena renal que drena. ***B:*** arteriografía de sustracción digital (DSA) del riñón izquierdo, después de embolización con espiral muestra cese del flujo en la AVM. Las espirales se han colocado en la parte terminal de la arteria del polo inferior y dentro de la AVM. La embolización llevó a la resolución de la hematuria.



▲ **Figura 7.2.** Embolización transcatéter de una posbiopsia de fístula arteriovenosa (AVF) en un niño de 14 años de edad con hipertensión y trasplante renal previo. Se escuchó un soplo en la exploración. ***A:*** arteriografía (DSA) pélvica que muestra una AVF que surge de una arteria ramificada del polo inferior. Hay dilatación aneurismal de la vena de drenaje. ***B:*** DSA que muestra que la arteria renal ha canalizado de manera selectiva, y un catéter 3F coaxial está colocado en la periferia dentro de la arteria ramificada del polo inferior que irriga la AVF. Se han colocado varias microespirales (*flecha*) y no se observa flujo en la AVF. ***C:*** DSA para completar la arteria renal principal que muestra flujo ausente en la AVF (*flecha*) con devascularización mínima del parénquima del polo inferior (*flecha curva*).

trastornos por infiltración. A los pacientes con hemodinámica estable se les somete a un estudio diagnóstico sin intervención como la tomografía computarizada (CT) con realce por contraste, antes de la embolización.

Las fracturas pélvicas que producen hemorragia que amenaza la vida requieren embolización para control si no han tenido éxito la reanimación y la fijación externa de la pelvis. Se ha demostrado que la embolización es muy efectiva para detener la hemorragia. Con el uso de un método transfemoral, el médico realiza una arteriografía pélvica no selectiva antes del sondaje selectivo y la embolización de las arterias hipogástricas. Debido al cruzamiento contralateral de la irrigación sanguínea, las lesiones pélvicas se tratan mediante embolización bilateral. Con frecuencia se emplean almohadillas de esponja estéril con gel. Pueden desplegarse con rapidez, tienen efectividad inmediata si el paciente tiene un perfil de coagulación normal, y producen oclusión vascular temporal. La esponja estéril con gel se corta en fragmentos apropiados para el calibre del vaso que se emboliza. Las espirales pueden usarse con esta esponja, o en lugar de ella. Sin embargo, si se usan, pueden impedir el acceso futuro a la arteria hipogástrica en el caso de nueva hemorragia. No se usan materiales embólicos pequeños como el polvo de esponja estéril con gel o las partículas de acetil polivinilo para tratar hemorragia por traumatismo pélvico. Producen oclusión muy periférica de pequeños vasos, con el riesgo de isquemia en órganos diferentes del de destino. Las complicaciones específicas de la embolización pélvica son poco comunes. Es rara la embolización de un área distinta del destino.

Tumores

A. Carcinoma renal

El carcinoma renal (RCC) primario se trata mediante extirpación quirúrgica. En algunos casos, la embolización oclusiva prequirúrgica de la arteria renal se usa como un elemento adjunto a la cirugía. La embolización reduce la hemorragia durante la cirugía y permite la ligadura inmediata de la vena renal. Se usa en pacientes con tumores muy grandes y también en tumores irrigados por muchos vasos parasitados. La embolización acentúa los planos de separación y, por tanto, facilita la nefrectomía. El tiempo de demora óptimo entre embolización y cirugía puede ser de un día. La embolización también puede tener un impacto favorable en la sobrevivencia del paciente (Zielinski, *et al.*, 2000). Una nueva aplicación consiste en usar embolización selectiva de un tumor renal como medida adicional antes de tratamiento del tumor con radiofrecuencia o crioablación (Yamakado, *et al.*, 2006).

Mediante embolización transcatéter puede lograrse la paliación de enfermedades que no pueden tratarse con cirugía y que causan dolor y hematuria (Munro, *et al.*, 2003). Es posible someter a los pacientes con RCC bilateral, y a quienes padecen RCC en un solo riñón, a embolización subselectiva como alternativa a la cirugía, con lo que se ahorra parénquima normal. La embolización de RCC con metástasis ósea se realiza mediante extirpación quirúrgica para reducir la pérdida de sangre durante la cirugía (Chatziioannou, *et al.*, 2000). Puede usarse CT o resonancia magnética nuclear (MRI) para evaluar el tumor antes y después de la intervención.

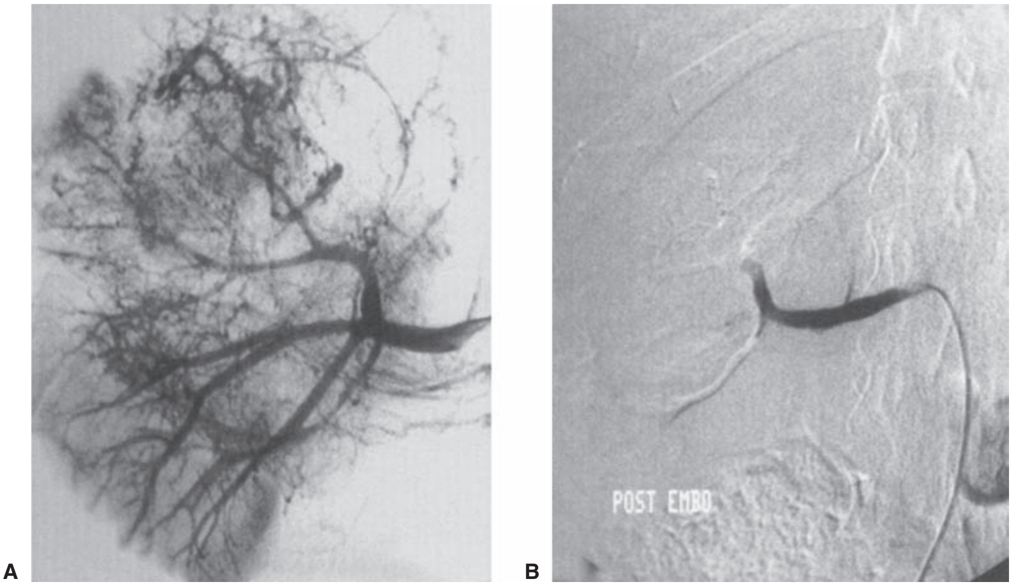
Una aortografía transfemoral y una arteriografía selectiva se realizan para determinar la irrigación sanguínea al riñón y el tumor. Es posible colocar una sonda con globo oclusivo dentro del vaso e inflar éste antes de la embolización para prevenir reflujo de material embólico y embolización inadvertida de área distinta del objetivo. Sin embargo, muchos médicos usan una sonda selectiva simple. Las almohadillas de esponja estéril con gel se emplean para embolización previa a la cirugía (figuras 7.3A y B). No se usan espirales porque pueden desprenderse durante la cirugía, cuando se manipule el riñón. El etanol absoluto es el material de embolización preferido para la embolización ablativa paliativa de un tumor que no se puede extirpar. Las metástasis óseas se embolizan al colocar una microsonda en el vaso o los vasos que irrigan el tumor y al inyectar partículas de alcohol polivinílico (PVA) u otros agentes embolizantes como las emboesferas, hasta que se logre la obliteración máxima de la tinción angiográfica del tumor.

La embolización de tumores es un procedimiento seguro. Complicaciones como un hematoma en el sitio de punción y una embolización inadvertida lejos del destino ocurren en < 2% de los pacientes. Sin embargo, casi todos los pacientes experimentan síndrome posembolización (PES). El PES se relaciona con dolor agudo, náuseas y vómito, fiebre y leucocitosis. Tal vez sea causado por la necrosis de tejido que se debe a embolización correcta. También se han descrito íleo transitorio, hipertensión temporal, septicemia e insuficiencia renal reversible. El PES ocurre unas horas después del procedimiento y puede durar varios días. Su presencia no debe demorar la intervención quirúrgica. La inflamación de tejido y la formación de gases en el tejido se ven en los estudios de imagenología. La gravedad del PES se relaciona con la cantidad de tejido infartado. Para el tratamiento se usan analgésicos y antibióticos. La administración de esteroides y antibióticos antes de la embolización puede reducir la gravedad del PES.

B. Angiomiolipoma

Se ha demostrado que la embolización selectiva es un método efectivo para el control de hemorragias por lesiones renales benignas mientras preservan parénquima normal (Kothary, *et al.*, 2005). Esta técnica se ha usado en el tratamiento de hemorragia activa de angiomiolipoma y para la prevención electiva de hemorragia, sobre todo si los tumores son múltiples o bilaterales, como en pacientes con esclerosis tuberosa. Las directrices actuales sugieren la embolización electiva de cualquier tumor mayor de 4 cm de diámetro. El procedimiento es efectivo para reducir el tamaño del tumor y para prevenir o tratar la hemorragia en 85 a 90% de los pacientes. La CT puede identificar con claridad el componente de grasa del tumor y se usa, por tanto, para diagnóstico previo a la intervención y para seguimiento (Halpenny, *et al.*, 2009).

La técnica para la embolización es similar a la descrita para RCC. A través de un método transfemoral, la angiografía se usa para definir la irrigación arterial al riñón y el tumor. Luego se sondean de manera selectiva los vasos irrigadores empleando una microsonda coaxial. Se estima el



▲ **Figura 7.3.** Embolización previa a la cirugía de un carcinoma renal (RCC) derecho grande en una mujer de 28 años de edad. ***A:*** arteriografía de sustracción digital (DSA) de la arteria renal derecha que muestra una gran masa hipervascular que afecta a la mayor parte del riñón derecho. Hay trombos del tumor dentro de la vena renal. ***B:*** DSA completa de la arteria renal derecha después de la embolización con esponja estéril y gel que muestra cese completo del flujo dentro del tumor y el riñón. El contraste se ve sólo dentro de la arteria renal principal.

volumen del tumor y se inyecta con cuidado una cantidad igual de etanol absoluto mezclado con aceite iodado hasta que cesa el flujo. Es fácil manejar el etanol, resulta económico y produce oclusión permanente del lecho vascular. El aceite iodado es radioopaco y, por tanto, resulta útil para la visualización del flujo del material embólico durante la embolización. Permanece dentro del tumor, con lo que permite la medición de la respuesta al tumor en CT de seguimiento. Un globo de oclusión se reserva para embolización más proximal en una arteria renal principal cuando el riesgo de embolización en lugar distinto del de destino es mayor.

Las complicaciones reportadas son similares a las vistas después de la embolización de RCC. La recurrencia de la hemorragia del tumor se presenta en 10 a 15% de los pacientes y se trata mediante embolización repetida. Una dosis que se reduce de manera paulatina a corto plazo de prednisona puede reducir el PES después del procedimiento (Bissler, *et al.*, 2002).

▶ Ablación de la función renal

El infarto renal total que usa embolización transcatéter está indicado en ciertas circunstancias, como la abolición de la producción de orina para ayudar a sanar o paliar a los pacientes terminales con fístulas urinarias; la prevención de proteinuria excesiva; el tratamiento de hipertensión incontrolable; en muy contadas ocasiones, la uropatía benigna obstructiva en pacientes que son malos candidatos quirúrgicos (De Baere, *et al.*, 2000; Toussi, *et al.*, 2001); y la ablación de aloinjertos fallidos que causan el síndrome de intolerancia al injerto (Delgado, *et al.*, 2005). En el caso de pacientes con neuropatía en etapa final e hipertensión resistente a tratamiento o síndrome nefrótico, las ventajas de la ablación deben ponderarse contra la pérdida de producción de vitamina D3 y factores eritropoyéticos y, en ocasiones, la pérdida de la capacidad de eliminación de agua. La ablación renal total debe lograrse de modo que no pueda presentarse la perfusión del parénquima sobreviviente mediante ramas pericapsulares. El agente embólico debe perfundir toda la sustancia renal pero ser seguro, en caso de que pase a través del riñón hacia la circulación venosa. La técnica es aplicable en adultos y niños y en riñones nativos y de aloinjerto. La ablación renal parece un procedimiento seguro, que alcanza el éxito en la mayoría de los pacientes (De Baere, *et al.*, 2000).

Al principio, se realiza una aortografía de flujo medio para identificar la irrigación arterial a los riñones. A esto le sigue el sondaje y la arteriografía selectiva de la arteria renal. Se coloca en el vaso una sonda con globo de oclusión y se inyecta medio de contraste para medir el volumen del agente embólico necesario para llenar el árbol vascular del riñón. El etanol absoluto es el agente embólico de elección por las razones ya mencionadas. Se inyecta con cuidado un volumen igual con el globo inflado para evitar el reflujo a regiones que no son la de destino. Luego se aspira el contenido y se realiza una angiografía para evaluar el flujo. El procedimiento se repite todas las veces que sea necesario hasta que se logre el cese completo del flujo sanguíneo.

El PES que dura varios días ocurre en todos los pacientes y se trata con antibióticos y analgésicos. La embolización inadvertida de la arteria suprarrenal y otros vasos viscerales es rara pero representa una complicación seria que puede evitarse con el uso de la técnica del globo de oclusión. La toxicidad sistémica de la inyección del etanol no es un problema clínico. La morbididad y la mortalidad del procedimiento son menores que para la nefrectomía quirúrgica.

Embolización de varicocele primario

El tema del varicocele y la infertilidad masculina se analiza en otro capítulo. Mediante un análisis de Cochrane reciente se concluye que: "No hay evidencia de que el tratamiento de varicoceles en hombres de parejas con subfertilidad sin otra explicación mejore las posibilidades de embarazo en la pareja" (Evers, *et al.*, 2009). La base para la intervención es la presencia de varicocele en la exploración física; la mayor parte de los varicoceles se encuentra a la izquierda. Antes de la intervención, suele realizarse de manera rutinaria una ecografía Doppler a color. En varios reportes se ha sugerido una relación positiva entre la mejora de los parámetros seminales y el embarazo. Al parecer, la cirugía y la embolización transvenosa percutánea tienen la misma efectividad (Bechara, *et al.*, 2009). Sin embargo, entre las ventajas de la vía percutánea se incluyen mayor comodidad del paciente, facilidad de tratamiento bilateral y tiempo de recuperación reducido.

El procedimiento se realiza con sedación intravenosa consciente y anestesia local. El método venoso transyugular es el preferido por muchos médicos, aunque el procedimiento puede realizarse de manera transfemoral. Para acceder a la vena yugular se usa guía mediante ultrasonido directo; luego se guía una sonda mediante fluoroscopia hacia la vena gonadal izquierda. Esta vena suele drenar en la vena renal izquierda, mientras que la vena gonadal derecha suele drenar de manera directa en la vena cava inferior. Se coloca al paciente en posición de Trendelenburg reversa y se realiza la venografía gonadal. Una venografía positiva resultante demuestra incompetencia con el llenado de vasos colaterales. La embolización se logra al colocar espirales dentro de la vena gonadal, empezando en la región del ligamento inguinal, y continuando en sentido craneal hacia la vena renal, hasta que se han ocluido la vena gonadal y los vasos colaterales. Si también está presente un varicocele en el lado derecho, se revisa entonces la vena gonadal derecha y se le emboliza.

El índice de recurrencia de varicocele después de la embolización es de casi 4%. Algunas complicaciones menores son extravasación del contraste a partir de la perforación de la vena, embolización distante del destino, venoespasmo y hematoma. En pocas ocasiones, pueden presentarse arritmia cardiaca y alergia al contraste.

Embolización de várices de la vena ovárica (síndrome de congestión pélvica)

El síndrome de congestión pélvica es una causa reconocida de dolor pélvico crónico en mujeres que se ha relacionado con várices de la vena lumboovárica. La dispareunia, cuando está presente, puede ser un mal indicador pronóstico. A menudo los síntomas empeoran con la fatiga, antes de la menstruación y en posición erguida. En ocasiones, están presentes varicosidades en la vulva y el muslo en la exploración. Es probable que la causa sea multifactorial. El diagnóstico de venas pélvicas varicosas se confirma mediante ecografía Doppler dúplex que también se utiliza para seguimiento posoperatorio. La venografía por CT o por resonancia magnética nuclear son pruebas diagnósticas alternas que no requieren intervención.

La embolización transvenosa ha producido el alivio perdurable de síntomas en la mayoría de los pacientes (> 70%). Casi todas las respuestas ocurren en las dos semanas siguientes al tratamiento; sin embargo, se ha reportado mejora continuada hasta 12 meses después del procedimiento (Kim, *et al.*, 2006). Mediante el uso de un método transfemoral o transyugular, las venas ováricas se cateterizan de manera individual, y agentes embólicos como espirales y pegamento sintético se muestran en el vaso, en el nivel del estrecho superior de la pelvis (figuras 7.4A, B). En ocasiones, puede ser necesaria la embolización de tributarias de la vena ilíaca interna. Las complicaciones reportadas son similares a las de la embolización de varicocele. Al parecer, el procedimiento no tiene un efecto nocivo en la fertilidad o el ciclo menstrual.

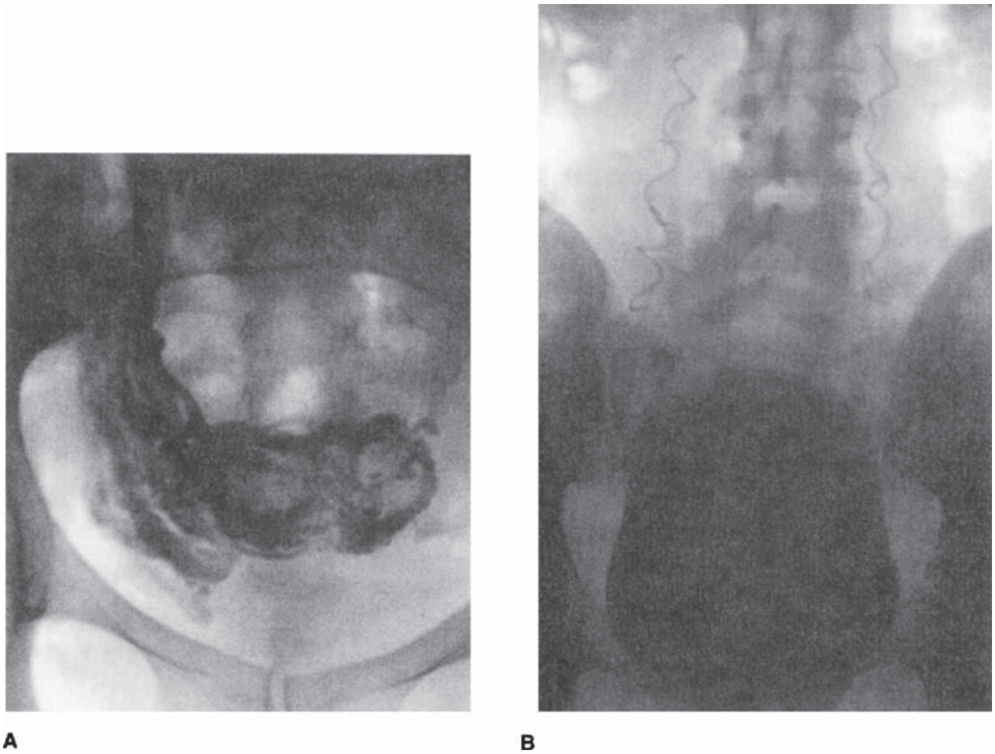
Tratamiento de priapismo de flujo elevado

El priapismo de flujo elevado es un trastorno muy raro que se debe al aumento del flujo arterial en las lagunas del tejido cavernoso. La "fístula arteriocavernosa" casi siempre se debe a traumatismo peneano o perineal. En algunos casos, la causa es desconocida. La ecografía Doppler a color muestra la anormalidad.

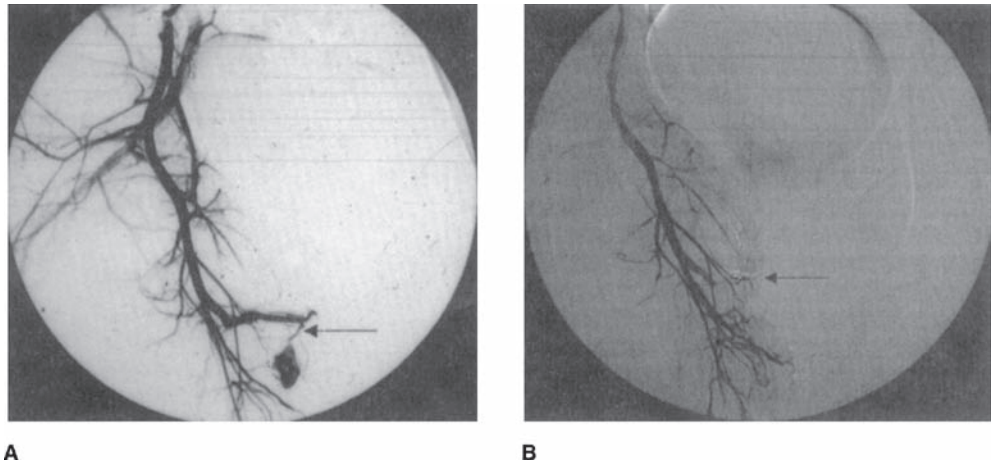
La embolización transcatéter es un tratamiento adecuado, que requiere mínima intervención para este trastorno (Kojima, *et al.*, 2009). Se realiza una angiografía pélvica transfemoral no selectiva para mostrar la fístula que se origina en la arteria pudenda. A este procedimiento se le sigue con cateterización superselectiva de la arteria lesionada empleando una microsonda. Luego se cierra la fístula al desplegar de manera adecuada microespirales (figuras 7.5A, B). Esta técnica preserva el flujo sanguíneo al pene, con lo que se permite la función eréctil en casi todos los casos. El uso de microespirales evita posible lesión isquémica en el periné. En el caso de recurrencia, la embolización repetida tiene éxito en casi todos los pacientes. La cirugía debe reservarse para pacientes en quienes falla la embolización.

ANGIOPLASTIA Y ENDOINJERTO DE LA ARTERIA RENAL

La neuropatía isquémica debida a enfermedad vascular aterosclerótica y a estenosis de la arteria renal es una causa importante de insuficiencia renal progresiva. La estenosis de la arteria renal es la causa más común de hipertensión secundaria. La revascularización quirúrgica es un método establecido de tratamiento, que reporta índices de éxito de > 70%. En años recientes, la angioplastia transluminal percutánea (PTA) y la colocación de endoprótesis se han vuelto alternativas establecidas a la cirugía. Estas técnicas endovasculares son ahora los medios más comunes de revascularización. Sin embargo, hay gran controversia sobre los beneficios relativos de la revascularización, en comparación con el mejor tratamiento médico (Uder y Humke, 2005; White, 2006). En 2009, un ensayo aleatorio sin ciego de más de 800 pacientes con enfermedad renovascular ateroesclerótica mediante revascularización y tratamiento médico se comparó con el tratamiento médico



▲ **Figura 7.4.** Embolización de várices de venas ováricas en una mujer de 30 años de edad, multípara, con síndrome de congestión pélvica. Se quejaba de dolor pélvico creciente y dispareunia. A la exploración, había notorias varicosidades vulvares. ***A:*** la venografía transyugular del ovario derecho muestra diversas várices grandes de la vena ovárica. ***B:*** Radiografía tomada después de la embolización con espiral de ambas venas ováricas y tributarias de las venas ilíacas internas. Las várices se han ocluido. Los síntomas de la paciente se resolvieron después del procedimiento.



▲ **Figura 7.5.** Hombre de 17 años de edad que tenía función eréctil normal antes de una lesión al caer sobre la patineta. Tuvo erección parcial indolora durante 13 meses y no podía lograr una erección completa para el acto sexual. ***A:*** arteriografía de la vena ilíaca interna derecha que muestra una fístula arteriosinusoidal cavernosa que surge de la arteria pudenda interna (*flecha*). ***B:*** angiografía repetida después de embolización selectiva con microespiral para la fístula que muestra oclusión de la fístula (*flecha*). Después del procedimiento hubo desentumecimiento completo, con regreso de la función sexual normal en los siguientes tres meses.

solo. La conclusión de este ensayo "ASTRAL" fue: "Se encontró riesgo sustancial pero no evidencia de un beneficio clínico notorio de la revascularización en pacientes con enfermedad renovascular ateroesclerótica" (investigadores de ASTRAL, 2009). Se ha criticado en gran medida al ensayo por su sesgo de inclusión y su selección de puntos terminales, y es probable que pacientes seleccionados de manera adecuada sí obtengan beneficio de la revascularización (White, 2010).

Streichen, *et al.* (2010) revisaron la literatura sobre endoinjertos primarios para estenosis de la arteria renal aterosclerótica (ARAS). Concluyeron que "Evidencia reciente demuestra que la disfunción de la función renal relacionada con ARAS es más estable con el tiempo de lo que se observaba antes. El tratamiento médico óptimo debe ser la opción preferida para la mayoría de los pacientes con ARAS. Sólo la evidencia de bajo nivel apoya las indicaciones apremiantes para revascularización en ARAS, incluida la hipertensión con progresión rápida o la insuficiencia renal y el edema pulmonar fulminante".

Sin embargo, otras autoridades siguen destacando el valor de la endoprótesis: "ARAS puede producir insuficiencia renal progresiva, hipertensión renovascular, síndromes de perturbación cardiaca o una combinación de ellas. Debido a que el tratamiento médico no afecta la naturaleza progresiva del proceso patológico, se necesitan tratamientos más agresivos para afrontar ARAS de manera definitiva. Cuando se realiza de manera correcta, se ha demostrado que la endoprótesis de la arteria renal estabiliza o mejora la función renal, la hipertensión renovascular, o ambas, en 65 a 70% de pacientes con ARAS, seleccionados de manera cuidadosa. Por tanto, la endoprótesis de la arteria renal percutánea debe considerarse como el principal tratamiento para pacientes con ARAS sintomática (Carr, *et al.*, 2010).

PTA es el tratamiento de elección en el cuidado de displasia fibromuscular que ocurre en un subconjunto de pacientes hipertensos. La técnica requiere el uso de una sonda con globo inflable que se coloca por medios endoluminales a través de la estenosis y luego se infla (angioplastia).

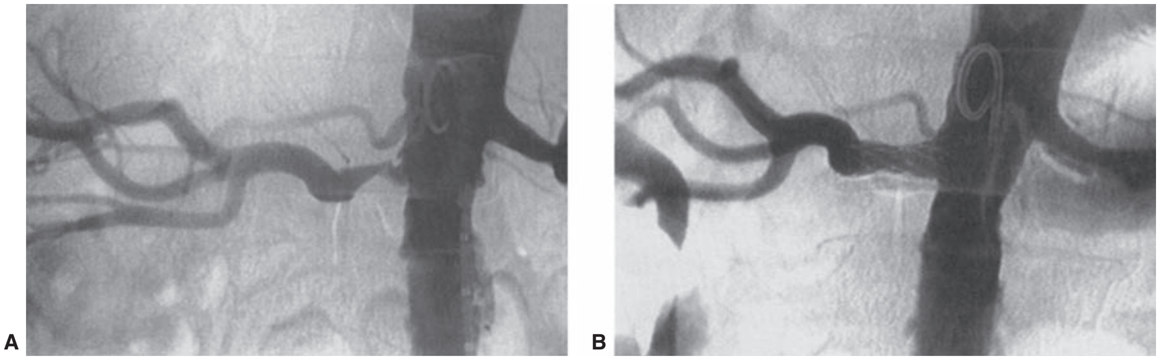
Se emplean varias modalidades de imagenología diagnóstica para la selección de pacientes y para el seguimiento posterior al procedimiento, como el ensayo con radioisótopos con captopril, la ecografía Doppler dúplex, la angiografía por CT, la angiografía por resonancia magnética nuclear y la arteriografía. Las ventajas y desventajas de estas técnicas están más allá del alcance de este capítulo, pero la angiografía sin sonda mediante CT o MR está reemplazando a la angiografía con sonda para fines diagnósticos.

La estenosis de la arteria renal se describe como estenosis ostial, no ostial o de vaso ramificado. Una lesión ostial se localiza a menos de 3 mm de la luz aórtica y es típica de vasculopatía aterosclerótica. En la displasia fibromuscular, se ven con más frecuencia las lesiones no ostiales y de vaso ramificado. El índice inicial de éxito de la técnica de PTA es variable. Puede ser hasta de 35% para lesiones ostiales de vasculopatía aterosclerótica, pero en casi todas las series el índice general se aproxima de 95 a 100%. La PTA produce estabilización o mejora de la función renal en la mayoría de los pacientes con neuropatía isquémica y también lleva a mejora perdurable o cura en la mayoría de quienes padecen hipertensión. Los mejores resultados después de PTA se han alcanzado en pacientes hipertensos con displasia fibromuscular, en quienes la mejora o cura se alcanza en casi 90%.

La endoprótesis suele ser el método de elección para recanalización endoluminal. Antes, el uso de endoinjertos se había reservado para la falla inmediata o las complicación de PTA, como retracción elástica o disección de la íntima que limita el flujo, para estenosis residual de >30%, para un gradiente de presión sistólico máximo >20 mmHg después de PTA, para nueva estenosis temprana y para lesiones ostiales de tratamiento difícil mediante PTA sola. La endoprótesis de arteria renal lleva a la estabilización (38% de los pacientes) o la mejora (30% de los pacientes) de la función renal y a la mejora perdurable (49%) o la cura (20%) de la hipertensión (Leertouwer, *et al.*, 2000). PTA y endoprótesis también se han utilizado con éxito para tratar estenosis de arteria renal en aloinjertos. Los índices de permeabilidad primaria varían después de la endoprótesis. El índice promedio de nueva estenosis es de casi 17% después de seguimiento de seis a 12 meses. Sin embargo, el índice aumenta de 20 a 30% con seguimiento más largo. La permeabilidad secundaria puede alcanzarse en >90% de los pacientes.

Por lo general, se emplea el método transfemoral, aunque tal vez se requiera un método transaxilar. Al principio, se realiza una aortografía de flujo medio para identificar las arterias renales, seguida por una inyección selectiva para evaluar la morfología o ubicación de la estenosis, el diámetro del vaso y el porcentaje de estenosis. En la presencia de función renal alterada que eleva las concentraciones de creatinina, las alternativas a los agentes de contraste iodado son gadolinio y dióxido de carbono gaseoso. Los indicadores de estenosis importante son reducción de por lo menos 50% del diámetro del corte transversal, dilatación posestenótica, vasos colaterales al riñón afectado y gradiente de presión sistólica transestenótica de >20 mmHg a través de la lesión. Antes de la intervención, se administra un antiagregante plaquetario como clopidogrel. Se hepariniza al paciente y se le administra un fármaco vasodilatador (como la nitroglicerina) mediante un catéter arterial. Al principio, la lesión se cruza con un alambre guía. Si está presente una estenosis de alto grado, tal vez sea necesaria la predilatación con un pequeño globo antes de la angioplastia definitiva o la colocación del endoinjerto. Se usa una sonda guía externa o una vaina para facilitar la inyección del contraste durante el procedimiento y para mejorar la estabilidad de la sonda. También se usan la guía fluoroscópica continua y el "mapeo vascular" para asegurar la precisión. Con frecuencia, se observa un pequeño desgarro en la íntima vascular después de PTA. Se prefiere usar una endoprótesis de globo expandible porque puede desplegarse con mucha exactitud. El diámetro vascular mínimo recomendado para la endoprótesis es de 5 mm. Se usa una endoprótesis de 10 a 20 mm de largo, y debe extenderse de 1 a 2 mm en la luz aórtica cuando se tratan lesiones ostiales (figuras 7.6A, B).

El éxito del procedimiento está definido por <30% de estenosis residual y por la resolución de un gradiente significativo de presión transestenótica. Con frecuencia se usa un dispositivo de cierre percutáneo para lograr la hemostasia.



▲ Figura 7.6. Endoprótesis en la arteria renal en una mujer de 80 años de edad con hipertensión lábil y estenosis de la arteria renal derecha debido a la vasculopatía aterosclerótica. Su hipertensión se controló de manera deficiente con tres medicamentos antihipertensivos. ***A:*** aortografía de flujo medio en el nivel de las arterias renales que muestra una estenosis ostial de la arteria renal derecha de grado alto. ***B:*** aortografía repetida de flujo medio después de la colocación de una endoprótesis de Palmaz de 20 mm de largo, dilatada a 6 mm. Se observa una arteria renal muy permeable. La endoprótesis se extiende un poco hacia la luz aórtica. La hipertensión de la paciente mejoró después del procedimiento.

Los antiagregantes plaquetarios se continúan durante seis semanas después del procedimiento, y se da seguimiento cuidadoso al paciente mediante evaluación clínica e imagenología repetida.

El índice reportado de complicación después de PTA y endoprótesis varía de manera considerable pero va de 3 a 10% en intervencionistas experimentados. Entre las complicaciones se incluyen hematoma en el sitio de punción; seudoaneurisma de la arteria femoral; neuropatía por el contraste; embolización de colesterol; mala posición de la endoprótesis y lesión en la arteria renal como disección, trombosis y ruptura. En raras ocasiones, han ocurrido muertes relacionadas con el procedimiento. El uso de dispositivos de protección distal endovascular cuando se hace un endoinjerto en las arterias carótidas puede arrojar beneficios para la endoprótesis de la arteria renal. Estos dispositivos suelen ser pequeños filtros que atrapan microémbolos que pueden desprenderse durante la colocación de la endoprótesis. Limitan la embolización de órgano terminal (Dubel y Murphy, 2008).

OTROS PROCEDIMIENTOS ENDOVASCULARES

▶ Denervación simpática renal con sonda para tratamiento de hipertensión resistente

Una sonda de desarrollo reciente puede usarse por una vía endovascular transarterial estándar para entregar energía de radiofrecuencia en la luz de la arteria renal. Esto causa denervación renal selectiva y reducción de la actividad simpática, lo que produce una reducción sostenida en la hipertensión. Con esta nueva técnica, se ha tratado a pacientes con arterias renales normales e hipertensión esencial resistente a tratamiento medicamentoso antihipertensivo, con excelentes resultados y complicaciones mínimas. Hay reportes iniciales muy alentadores de un ensayo prospectivo aleatorizado que cubre un periodo de seis meses y una publicación más reciente con buenos resultados en seguimiento a dos años (Esler, *et al.*, 2010; Sapoval, *et al.*, 2012; investigadores de Symplicity HTN-1, 2011).

▶ Aneurismas de la arteria renal

Los aneurismas de la arteria renal son raros y por lo general no resultan sintomáticos. Conllevan el riesgo de ruptura, con hemorragia que amenaza la vida. En ocasiones, están relacionadas con hipertensión renovascular. Puede ocurrir embolización distal, que lleva a infarto parenquimatoso. Las indicaciones para tratamiento de los aneurismas de la arteria renal son diámetro > 2.5 cm, agrandamiento a intervalos, hipertensión renovascular, dolor, hematuria, tromboémbolos intrarrenales y lesiones en mujeres en edad reproductiva. El diagnóstico se hace mediante ecografía Doppler a color, CT o MRI.

En el paciente quirúrgico de alto riesgo, las técnicas endovasculares pueden ser adecuadas para la reparación del aneurisma, al excluir el aneurisma mientras se preserva el flujo al riñón. Dependiendo de la ubicación del aneurisma, su relación con los vasos de la ramificación y la presencia o ausencia de un "cuello", un endoinjerto cubierto o una embolización transcatéter es una opción de tratamiento (Horowitz, *et al.*, 2005; Eskandari y Resnick, 2005; Saltzberg, *et al.*, 2005). Un endoinjerto cubierto es metálico y está cubierto por material de injerto quirúrgico. Su despliegue a través del aneurisma produce la reconstrucción interna del vaso, con exclusión del flujo sanguíneo al aneurisma debido al material impermeable del endoinjerto. Entonces se pueden producir trombos en la cavidad del aneurisma.

La embolización selectiva de un aneurisma irrigado por un vaso ramificado se realiza mediante la oclusión del flujo sanguíneo en sentido proximal mediante espirales. Este método produce infarto parenquimatoso distal y, por tanto, sólo puede realizarse de manera segura si hay suficiente reserva renal funcional. Si hay un cuello identificable que separa al aneurisma del vaso nativo, pueden usarse espirales para empaquetar la cavidad del aneurisma, lo que produce trombosis del aneurisma mientras que, al mismo tiempo, preserva el flujo distal. Los riesgos del procedimiento son similares a los que se informan antes. Aún no están disponibles los resultados a largo plazo de la reparación endovascular.

FIBRINOLISIS GUIADA POR CATÉTER

Este procedimiento se ha usado de manera extensa en la vasculatura periférica, pero sólo con éxito limitado en el tratamiento de trombosis de arteria renal nativa o de injerto de derivación aortorrenal. Pequeñas series o reportes de caso individuales han sugerido un posible papel en el tratamiento de oclusión reciente de la arteria renal antes de PTA y para el tratamiento de enfermedad tromboembólica aguda de la arteria renal (Nakayama, *et al.*, 2006).

Hay varios dispositivos mecánicos para eliminar coágulos, además de la trombolisis farmacológica o como una opción a ésta (Siablis, *et al.*, 2005). El diagnóstico se hace mediante imagenología no invasiva, como angiografía por ecografía Doppler dúplex, MRI o CT, y luego se confirma mediante angiografía, en el momento en que se inicia el tratamiento fibrinolítico. Una arteriografía diagnóstica se realiza a partir de un método transfemoral, después del cual se inserta una sonda de infusión o un alambre dentro del segmento con trombosis. El activador de plasminógeno tisular (t-PA) es el agente fibrinolítico de uso más frecuente en Estados Unidos. Existen varios protocolos de infusión. La técnica preferida es la infusión continua de 1 a 2 mg t-PA/hora. Se administran antibióticos profilácticos. Se vigila hemorragia en el sitio de punción y sistémica en el paciente en cuidados intensivos o en la unidad de recuperación durante todo el tratamiento de infusión. Se realiza una arteriografía de repetición 12 a 24 horas después del inicio del tratamiento. Cuando se ha logrado la recanalización, suele identificarse una lesión estenótica, y en ese momento se realiza PTA o inserción de endoinjerto.

Entre las complicaciones se incluyen hemorragia e infección en el sitio de punción y sistémica. La hemorragia puede ser lo bastante considerable como para requerir transfusión o que se descontinúe la infusión. La incidencia de complicaciones está relacionada con la duración del tratamiento y la dosis administrada.

BIBLIOGRAFÍA

ASTRAL Investigators, Wheatley K *et al.*: Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med 2009; 361(20):1953-1962.

Bechara CF *et al.*: Percutaneous treatment of varicocele with microcoil embolization: Comparison of treatment outcome with laparoscopic varicocelectomy. Vascular 2009; 17(Suppl 3): S129-S136.

Bissler JJ *et al.*: Reduction of postembolization syndrome after ablation or renal angiomyolipoma. Am J Kidney Dis 2002; 39(5):966.

Carr TM III *et al.*: Stenting for atherosclerotic renal artery stenosis. Tech Vasc Interv Radiol 2010; 13(2):134-145.

Chatziioannou AN *et al.*: Preoperative embolization of bone metastases from renal cell carcinoma. Eur Radiol 2000; 10(4):593.

De Baere T *et al.*: Transcatheter ethanol ablation in 20 patients with persistent urine leaks: An alternative to surgical nephrectomy. J Urol 2000; 164(4):1148.

Delgado P *et al.*: Intolerance syndrome in failed renal allografts: Incidence and efficacy of percutaneous embolization. Am J Kidney Dis 2005; 46(2):339-344.

Dubel GJ, Murphy TP: Distal embolic protection for renal arterial interventions. Cardiovasc Intervent Radiol 2008; 31(1):14-22.

Eskandari MK, Resnick SA: Aneurysms of the renal artery. Semin Vasc Surg 2005; 18(4):202-208.

Esler MD *et al.*: Symplicity HTN-2 Investigators: Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. Lancet 2010; 376(9756):1903-1909.

Evers JH *et al.*: Surgery or embolisation for varicoceles in subfertile men. Cochrane Database Syst Rev 2009; (1):CD000479.

Ginat DT *et al.*: Transcatheter renal artery embolization: Clinical applications and techniques. Tech Vasc Interv Radiol 2009; 12(4):224-239.

Halpenny D *et al.*: The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. Clin Radiol 2010; 65(2):99-108. Epub 2009 Dec 3.

Horowitz MD *et al.*: Renal artery pseudoaneurysm following partial nephrectomy treated with stent-graft. Br J Radiol 2005; 78(926): 161-163.

Kim HS *et al.*: Embolotherapy for pelvic congestion syndrome: Long-term results. J Vasc Interv Radiol 2006; 17(2 Pt 1):289-297.

Kojima H *et al.*: High-flow priapism undergoing arterial embolization: Review of literature following American Urological Association guideline on the management of priapism. Minim Invasive Ther Allied Technol 2009; 18(1):1-5.

Kothary N *et al.*: Renal angiomyolipoma: Long-term results after arterial embolization. J Vasc Interv Radiol 2005; 16(1):45-50.

Leertouwer TC *et al.*: Stent placement for renal arterial stenosis: Where do we stand? A meta-analysis. Radiology 2000; 216(1):78-85.

Libicher M *et al.*: Interventional therapy of vascular complications following renal transplantation. Clin Transplant 2006; 20(Suppl 17):55-59.

Munro NP *et al.*: The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma. BJU Int 2003; 92(3):240-244.

Nakayama T *et al.*: Thrombolytic therapy for traumatic unilateral renal artery thrombosis. Int J Urol 2006; 13(2):168-170.

Saltzberg SS *et al.*: Is endovascular therapy the preferred treatment for all visceral artery aneurysms? Ann Vasc Surg 2005; 19(4):507-515.

Sapoval M *et al.*: Endovascular renal artery denervation: Why, when, and how? [Published online ahead of print February 8, 2012]. Cardiovasc Intervent Radiol 2012. [PMID: 22314774.]

Siablis D *et al.*: Percutaneous rheolytic thrombectomy for treatment of acute renal-artery thrombosis. J Endourol 2005; 19(1):68-71.

Steichen O *et al.*: Primary stenting for atherosclerotic renal artery stenosis. J Vasc Surg 2010; 51(6):1574-1580.

Symplicity HTN-1 Investigators: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: Durability of blood pressure reduction out to 24 months. Hypertension 2011; 57(5):911-917.

Toussi H *et al.*: Renal artery embolization for benign obstructive uropathy. J Urol 2001; 165(4):1162.

Uder M, Humke U: Endovascular therapy of renal artery stenosis: Where do we stand today? Cardiovasc Intervent Radiol 2005; 28(2): 139-147.

White CJ: Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. Circulation 2006; 113(11):1464-1473.

White CJ: Kiss my astral: One seriously flawed study of renal stenting after another. Catheter Cardiovasc Interv 2010; 75(2):305-307.

Yamakado K *et al.*: Radiofrequency ablation combined with renal arterial embolization for the treatment of unresectable renal cell carcinoma larger than 3.5 cm: Initial experience. Cardiovasc Intervent Radiol 2006; 29(3):389-394.

Zielinski H *et al.*: Comparison of preoperative embolization followed by radical nephrectomy with radical nephrectomy alone for renal cell carcinoma. Am J Clin Oncol 2000; 23(1):6.

8

Endourología y ureterorrenoscopia percutáneas

Joachim W. Thüroff, MD; Rolf Gillitzer, MD

La instrumentación retrógrada de las vías urinarias superiores, como la ureterorrenoscopia, usa (bajo guía endoscópica) el acceso anatómico predestinado a través de la uretra y el uréter, mientras que las técnicas de instrumentación anterógrada requieren una punción percutánea. Este método debe respetar la anatomía intrarrenal, como en la nefrotomía quirúrgica abierta, y se requieren técnicas imagenológicas para guiar el procedimiento.

Lo primero, y más importante, es determinar la dirección de la punción, que define el acceso directo al destino y la instrumentación segura, sin hemorragia. La visualización de la aguja de punción y del destino, y la guía precisa de la punta de la aguja al destino requieren técnicas de imagenología como ultrasonido, fluoroscopia y, en casos seleccionados, tomografía computarizada (CT).

Las contraindicaciones para la punción percutánea del riñón son anomalías de la coagulación sanguínea debidas a coagulopatías o administración de anticoagulantes. Se necesita la preparación y la colocación de campos quirúrgicos, al igual que para la cirugía abierta, y deben seguirse los mismos estándares de asepsia. Con la anestesia local basta para la punción del riñón y la dilatación de las vías de pequeño calibre (6 a 12 F), para la inserción anterógrada de una endoprótesis ureteral o una sonda (o catéter) de nefrostomía. Puede administrarse bicloruro de lidocaína a 2% USP, 10 ml, para infiltración de la piel y tejidos a lo largo de la punción de la vía de destino, hacia la cápsula renal. Durante la dilatación de la vía, la administración de un anestésico local en lubricante (como gel de hidrocloruro de lidocaína al 2%) tiene el objetivo dual de anestesiar y lubricar. La dilatación de las vías de nefrostomía hasta 30 F y la extracción de pequeños cálculos renales puede hacerse bajo anestesia local.

La nefrolitotomía percutánea (PNL) sigue estando indicada para tratamiento de cálculos grandes, coraliformes y en divertículos caliceales. La extensión de la instrumentación intrarrenal para la desintegración y extracción de cálculos suele necesitar anestesia epidural o general. Debido a que la punción, la dilatación de las vías y la desintegración y eliminación de los cálculos se realizan sobre todo como procedimientos de una etapa, el uso de la anestesia local en PNL es limitada.

TÉCNICAS DE IMAGENOLOGÍA Y PUNCIÓN

La punción percutánea del sistema colector renal puede realizarse para procedimientos diagnósticos (p. ej., pielografía anterógrada, estudios de presión/perfusion) o para establecer acceso para intervenciones terapéuticas (cuadro 8.1).

La ecografía y la fluoroscopia proporcionan visualización y guía para una punción percutánea segura y exacta, pero la ecografía tiene las siguientes ventajas:

1. No hay administración intravenosa o retrógrada de medio de contraste.
2. No hay exposición a la radiación.
3. Control continuo de la punción en tiempo real.
4. Obtención de imágenes renales y de estructuras externas de realce radiolúcidas, sin contraste (p. ej., quiste renal, tumor retroperitoneal) para la punción.
5. Obtención de imágenes de todos los tejidos a lo largo de una vía de nefrostomía de destino (p. ej., intestinos, pulmón).
6. Obtención de imágenes en cuantiosos planos con sólo desplazar, inclinar y girar la cabeza de exploración.
7. Información tridimensional durante la punción.

Una vez que la aguja de punción ha entrado en el sistema colector renal, se requiere fluoroscopia para control y guía de los pasos posteriores (p. ej., inserción de alambre guía, dilatación de la vía e inserción de la sonda). En casos seleccionados, la inserción y colocación de un catéter de nefrostomía en un sistema renal dilatado sólo puede realizarse mediante control con ecografía. La fluoroscopia proporciona una imagen de sumatoria bidimensional con integración de toda la información de la tercera dimensión (anterior-posterior), de modo que pueda visualizarse toda la longitud de una sonda radioopaca, un alambre u otro instrumental.

Para la punción percutánea del sistema colector renal, debe colocarse al paciente en la mesa de fluoroscopia en posición prona. Es posible colocar refuerzos radiolúcidos bajo el abdomen para corregir lordosis lumbar y para apoyar el riñón. Un sitio de punción estándar es la línea axilar pos-

Cuadro 8.1. Indicaciones para punción percutánea del sistema colector renal.

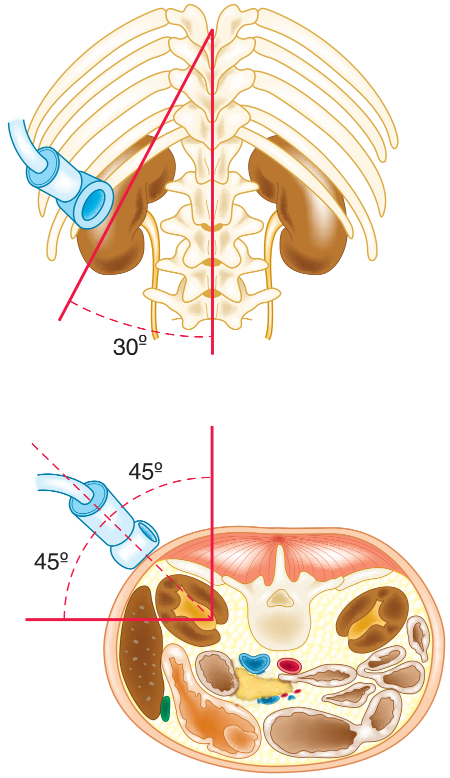
- Indicaciones diagnósticas
    - Pielografía anterógrada
    - Estudio presión/perfusión (prueba de Whitaker)
- Indicaciones terapéuticas
    - Drenado con sonda de nefrostomía
    - Endoprótesis ureteral anterógrada
    - Dilatación de estenosis ureterales
    - Endopieloplastia percutánea
    - PNL
    - Resección percutánea y coagulación de tumores uroteliales

PNL, nefrolitotomía percutánea.

terior en la parte media, entre la costilla 12 y la cresta ilíaca; este sitio asegura que más adelante el paciente no caiga en la sonda de nefrostomía en posición supina. Puede colocarse a los pacientes con obesidad mórbida en una posición de decúbito lateral para minimizar la dificultad respiratoria. La exploración ecográfica se realiza debajo de la costilla 12, para obtener una imagen longitudinal mediana a través del riñón. Para acoplamiento óptimo del rayo ultrasónico a la piel, se aplica gel estéril (p. ej., gel K-Y) a la piel en el sitio de exploración. En la vista frontal de un pielograma intravenoso, el eje largo del riñón suele seguir al músculo psoas, formando un ángulo de casi 30° con la línea media (figura 8.1A). En la vista transversa de una CT, el eje transverso del riñón forma un ángulo de casi 45° con una línea horizontal y una sagital (figura 8.1B). La posición y dirección del transductor debe orientarse de manera general a las siguientes marcas: debajo de la costilla 12 (si es posible), craneal al sitio de punción, con una rotación de 30° caudal-lateral, y con inclinación de 45° de la cabeza de exploración.

Entre los factores que pueden influir en la elección de la técnica de exploración y el sitio de punción se incluyen el tamaño del paciente; la posición y rotación del riñón; las anomalías de las estructuras óseas; las posiciones de colon, bazo, hígado y pulmón en relación con el riñón; y el destino de la punción (cáliz superior, medio o inferior; divertículo caliceal). La cabeza de exploración puede ubicarse de modo que proporcione la mejor visualización y el sitio de punción óptimo para cada paciente. Por tanto, puede elegirse un sitio de punción a la altura de la costilla 11, si no se visualiza el pulmón en la dirección de la punción. Puede elegirse un sitio de punción diferente si se visualiza gas intestinal, el hígado o el bazo dentro de la dirección de punción de destino.

La dirección de punción debe apuntar siempre a través de una pirámide en un cáliz dorsal; la punción en un infundíbulo puede producir sangrado de vasos segmentarios e interlobulares y en los senos renales, y la punción directa de la pelvis renal genera dilatación de la vía de nefrostomía y dificulta la inserción de sondas e instrumentos, con creciente riesgo de desplazamiento accidental de la sonda después de una entrada adecuada. En el caso de cálculos coraliformes completos, cuando no se realiza PNL para reducir el volumen del cálculo (seguido por litotripsia de onda de choque extracorpórea [ESWL] para la desintegración retenida de cálculos caliceales), la punción suele realizarse a través de un cáliz dorsal inferior, una posición desde la cual el grupo caliceal inferior, la pelvis renal y parte del grupo caliceal superior pueden alcanzarse con facilidad mediante instrumentos rígidos. Sin embargo, para el caso de cálculos coraliformes que se pretende retirar sólo mediante PNL (sin ESWL), puede elegirse otro acceso (p. ej., punción del cáliz medio o superior). Se alcanzan los cálculos en los divertículos caliceales mediante punción directa del divertículo.



▲ **Figura 8.1.** Sonografía renal. ***A:*** el eje longitudinal del riñón forma un ángulo de 30° con la línea media. ***B:*** el eje transverso del riñón forma un ángulo de 45° con una línea horizontal y una vertical.

Una vez elegido el destino para el acceso al sistema colector renal, debe visualizarse mediante ultrasonido. El sitio cutáneo de la punción debe elegirse en una extensión caudal en sentido perpendicular (amplio) del plano de exploración. Se hace una incisión en la piel y la fascia con un bisturí del número 11. En este momento, la cabeza de exploración puede desplazarse sobre la incisión para medir la distancia exacta entre ésta y el destino. Puede insertarse a ciegas una aguja de punción calibre 16 a 18 (figura 8.2) a través de la incisión y dirigirse en la dirección predeterminada mediante el ultrasonido. Sin embargo, la aguja nunca debe avanzarse a ciegas más allá de la fascia abdominal.

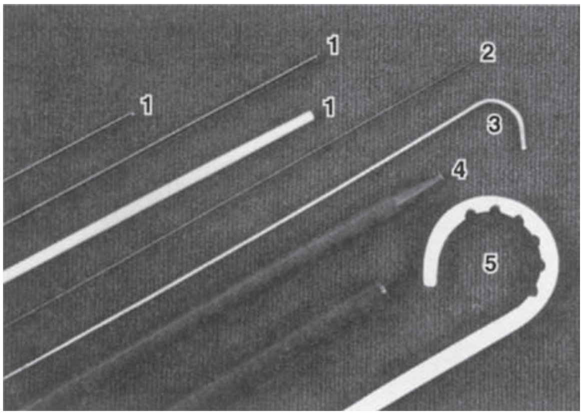


Figura 8.2. Juego de nefrostomía universal (Bard-Angiomed), que contiene 1) aguja coaxial de calibre 17.5 con obturador/vaina de plástico 6 F; 2) aguja fina (calibre 22); 3) alambre guía rígido de 0.035 de pulgada con punta flexible J (Lunderquist); 4) dilatador coaxial 10 F/sistema introductor con vaina 12 F, y 5) sonda de nefrostomía 10 F tipo doble J.

La cabeza de exploración se coloca ahora de tal manera que el destino y la aguja de punción se visualicen en el mismo plano de exploración, y que la aguja esté alineada para que pueda verse la punta con claridad. La vibración de la aguja hace que la punta sea más visible, mientras se ajusta la posición de la cabeza de exploración. Puede moverse la aguja con seguridad hacia delante y hacia atrás de la cápsula renal con la frecuencia que se necesite, pero lo ideal es que el parénquima renal sólo se perfore una vez.

Puede usarse una guía de aguja unida a la cabeza de exploración para dirigir la aguja con exactitud dentro del plano de exploración ecográfica. Con algunas guías de aguja, el ángulo de punción relacionado con el eje longitudinal del plano de exploración (profundo) también está fijo y se muestra en el monitor con una línea generada por medios electrónicos. Si se desea un ángulo de punción más inclinado o plano, toda la cabeza de exploración y la guía de la aguja adjunta deben inclinarse, y la elección del sitio de punción queda, por tanto, limitada. Otra desventaja de una guía de aguja es que no permite un ajuste independiente de la punción y la dirección de exploración, si la aguja se desvía de su dirección deseada después de atravesar la piel. Esto ocurre con frecuencia en pacientes con cicatrices de operaciones previas y se vuelve más problemático a medida que el destino está más lejos del sitio cutáneo de punción. En estos casos, es preferible la punción a mano libre con ajuste individual de la punción y la dirección de exploración.

El movimiento del riñón durante la respiración puede complicar la punción, si el destino es pequeño y sólo resulta visible en el monitor durante una fase respiratoria específica. Si la dirección de la aguja y la posición del destino están alineadas y se ven con claridad en el monitor, la aguja se avanza a través de la cápsula renal durante la fase apropiada de la respiración (figura 8.3). En esta fase, la aguja de punción suele empujar en cierta medida al riñón, de modo que la visualización de la aguja y el destino pueden imposibilitarse de manera momentánea. Sin embargo, en cuanto la punta de la aguja penetra en la cápsula renal fibrosa, se ve con mayor claridad aún. Si la punta de la aguja y el destino se visualizan con claridad en el mismo lugar del plano de exploración, la aguja se encuentra en el lugar deseado.

La inyección anterógrada de una pequeña cantidad de medio de contraste para fluoroscopia delimita el sistema colector renal después de una punción correcta. Sin embargo, si no se puncionó el sistema colector de manera adecuada en el primer intento, el medio de contraste puede llenar las venas interlobulares (lo que aparenta una estructura en forma de canasta alrededor del cáliz), o puede extravasarse. En los raros casos en que el medio se inyecte en la capa adventicia

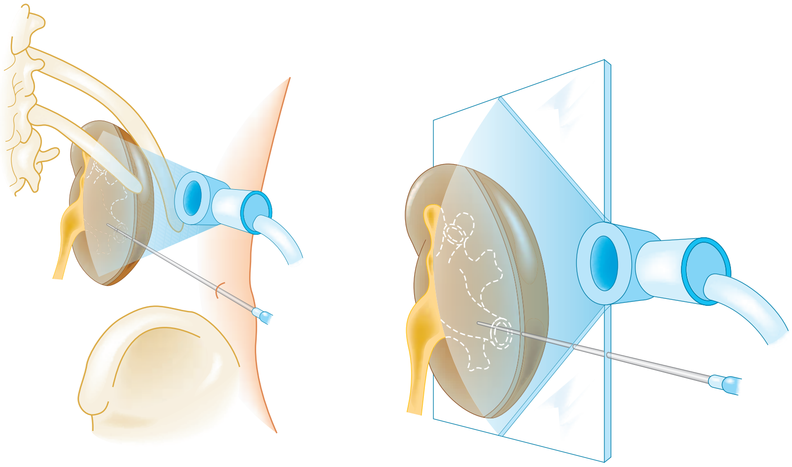
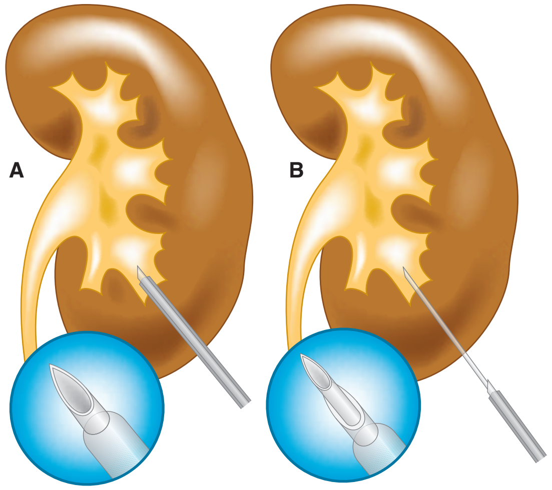


Figura 8.3. Punción guiada mediante ecografía de un cáliz inferior dorsal. La aguja debe estar en el plano de rastreo para que se le visualice.

del sistema colector renal, la extravasación puede asumir la configuración del sistema colector, imitando una punción correcta. Debe tenerse cuidado de inyectar la menor cantidad de medio de contraste necesaria para que no se afecte la orientación fluoroscópica y ecográfica posterior. Una cantidad mayor de medio de contraste inyectada fuera del sistema colector puede comprimir el cáliz que se desea perforar y dificultar la punción. Si la posición de la punta de la aguja en la ecografía está cerca de su destino (determinado por un pequeño movimiento vibratorio), la aguja debe retraerse sólo unos milímetros y volverse a avanzar en el ángulo e inclinación adecuados. Una vez que se ha entrado en el sistema colector (figura 8.4A), sólo se usa la fluoroscopia para guiar los pasos posteriores del procedimiento.

Si se usa fluoroscopia en lugar de ecografía para guiar la punción renal, puede usarse una técnica de punción con aguja fina (calibre 20 a 22). Tal vez sea necesaria la administración intravenosa o retrógrada de medio de contraste. Con la inyección retrógrada, puede insertarse una sonda con globo de oclusión ureteral y bloquearse en la unión ureteropélvica (UPJ) para que cause una ligera distensión del sistema colector renal; esto facilita la punción de un sistema no dilatado. En primer lugar, se inserta una aguja calibre 16 a 18 sólo a través de la pared abdominal, y una aguja fina más larga se inserta en sentido coaxial a través de la aguja más larga (figura 8.4B). Esta técnica mejora el control de la aguja fina. En cuanto la aguja fina ha entrado en el sistema colector, la aguja más larga puede avanzarse sobre la aguja fina, que sirve como guía. Después de retirar la aguja fina, puede insertarse un alambre guía regular a través de la aguja larga hacia el sistema colector.



▲ **Figura 8.4.** Técnicas de punción percutánea. ***A:*** técnica guiada mediante ecografía: punción con sistema de aguja coaxial de calibre 18/vaina de plástico. ***B:*** técnica guiada mediante fluoroscopia: sistema de punción con aguja fina a través de una aguja más larga/vaina.

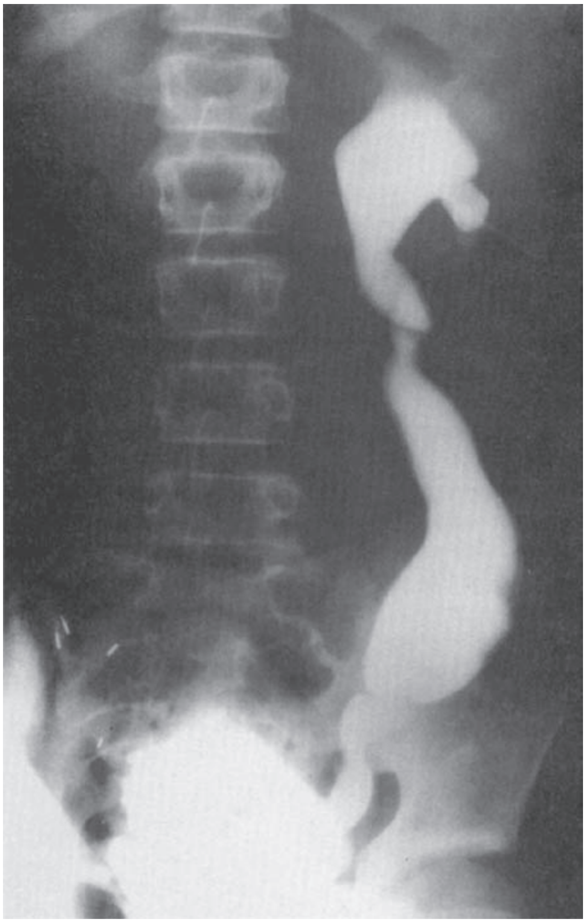
La orina aspirada del sistema colector debe cultivarse, sobre todo si hay sospecha de infección de las vías urinarias.

PIELOGRAFÍA ANTERÓGRADA Y ESTUDIOS DE PRESIÓN/PERFUSIÓN

La punción renal está indicada muy pocas veces, y sólo para pielografía anterógrada, porque se dispone de técnicas radiográficas que no requieren intervención (pielografía intravenosa, ecografía, CT, resonancia magnética nuclear [MRI], pielografía retrógrada). Sin embargo, la obtención de una radiografía después de la inyección anterógrada de medio de contraste debe ser una parte integral de toda punción percutánea para cualquier indicación. Antes de que se inyecte el medio de contraste, debe aspirarse la orina para descomprimir un sistema colector obstruido. El medio de contraste debe diluirse 20 a 30% para lograr mejor visualización de los detalles. La pielografía anterógrada proporciona entonces imágenes del sistema colector con casi la misma resolución de detalle que la pielografía retrógrada.

La pielografía anterógrada también se realiza junto con un estudio de presión/perfusión percutánea (prueba de Whitaker) para evaluar la resistencia pieloureteral. Los estudios urodinámicos percutáneos de las vías urinarias superiores dilatadas sólo están indicados en 10 a 30% de los casos en que los estudios sin invasión con radioisótopos (gammagrafía renal con diuresis) no logran diferenciar un sistema dilatado obstruido de uno no dilatado. (Esto es más probable en casos de obstrucción ureterovesical que en la obstrucción pélvica-ureteral, en que resulta confiable la gammagrafía renal con diuresis.)

La prueba de Whitaker proporciona medidas simultáneas de presiones intrapélvicas e intravesicales durante la perfusión anterógrada, con velocidades de flujo de 5, 10, 15, y 20 ml/min. La punción del sistema colector renal se realiza con un sistema de aguja coaxial/sonda con una sonda externa 6 F para el estudio de presión/perfusión renal; por tanto, la punción y la inserción de la sonda puede hacerse como un procedimiento de un paso. La perfusión inicia con velocidades de flujo de 5 a 10 ml/min hasta que se alcanzan lecturas de equilibrio de presión estables y todas las vías urinarias superiores se han opacificado (figura 8.5). Pueden obtenerse lecturas de presión de manera intermitente en la sonda de perfusión mediante una llave de paso de tres vías, o de manera continua, si se usan una sonda de nefrostomía de doble luz o dos sondas separadas para medición de perfusión y presión. Las grabaciones continuas durante la perfusión de una sonda de una sola luz mediante una conexión T arrojan lecturas de presión erróneas (cuanto más pequeña es la luz de la sonda de nefrostomía y mayor la velocidad de perfusión, mayor resulta la lectura de presión), a menos que la resistencia de todo el sistema se haya calibrado de antemano para cada velocidad de perfusión. Con el fin de obtener lecturas de presión exactas, las posiciones de los manómetros de presión intrapélvica e intravesical deben ajustarse al nivel de la pelvis renal y la vejiga, de manera respectiva. A una



▲ **Figura 8.5.** Prueba de Whitaker en una vía superior dilatada después de reimplante vesicoureteral (síndrome de abdomen en ciruela pasa). Perfusión anterógrada con 10 ml/min que produce un gradiente de presión vesicopélvico de 10 cm de agua, con flujo no obstruido.

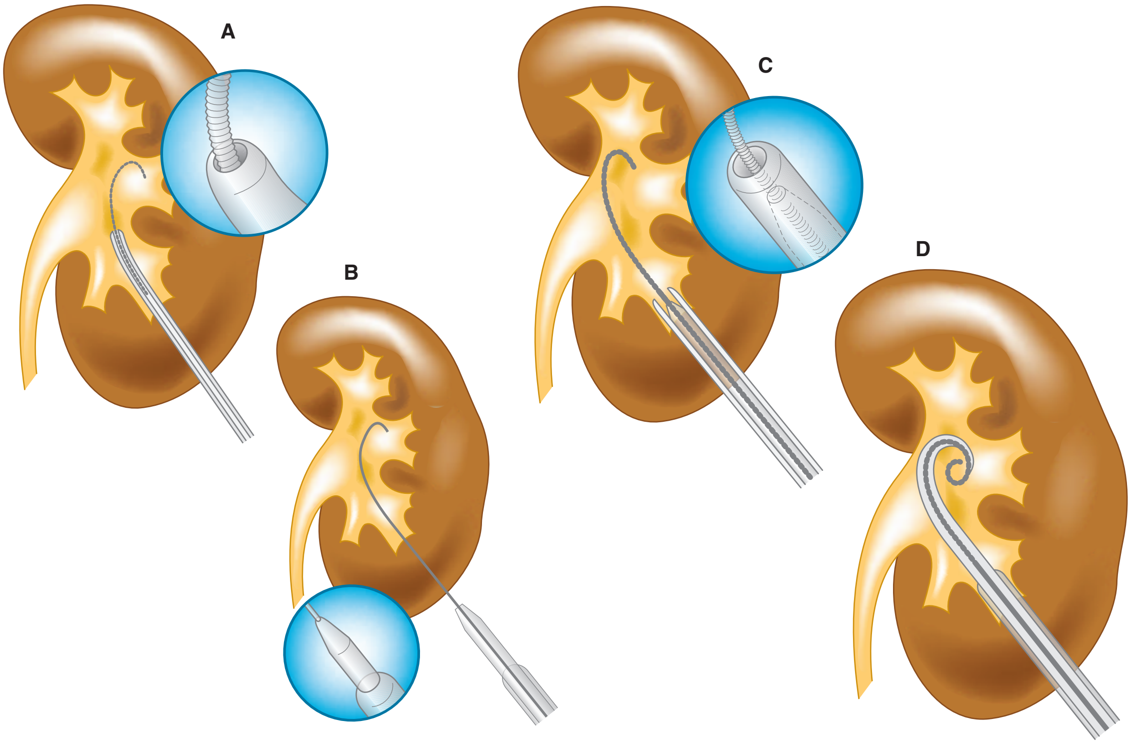
velocidad de flujo de 10 ml/min, las presiones diferenciales (presión pélvica renal menos presión vesical) debajo de 13 cm de agua son normales, entre 14 y 22 cm de agua sugieren obstrucción leve, y arriba de 22 cm de agua sugieren obstrucción de moderada a fuerte. A velocidades de flujo de 15 y 20 ml/min, los límites superiores de la presión normal son 18 y 21 cm de agua, respectivamente.

COLOCACIÓN DE SONDA PERCUTÁNEA

La colocación de una sonda de nefrostomía percutánea para drenado y descompresión de las vías urinarias superiores está indicada si no es aconsejable el sondaje ureteral retrógrado (p. ej., en septicemia secundaria a obstrucción ureteral) o resulta imposible (como en la obstrucción ureteral impasable debido a cálculo, tumor o estenosis). Después de los procedimientos endourológicos percutáneos, suele dejarse una sonda de nefrostomía por unos días. Para convertir una derivación de sonda de nefrostomía en un drenado de endoprótesis interno, debe intentarse la colocación de una endoprótesis ureteral anterógrada aun en casos en que hayan fallado intentos previos de endoprótesis retrógrada. Puede esperarse que el método anterógrado para colocación de endoprótesis tenga éxito si la falla de la endoprótesis retrógrada no se relacionó a una mera obstrucción ureteral mecánica sino a tortuosidad ureteral, pasaje falso (fístula ureterovaginal, urinoma después de cirugía abierta) o incapacidad para identificar el orificio por medios endoscópicos (anastomosis ureterointestinal).

En el caso de procedimientos diagnósticos, como estudios de presión/perfusión (prueba de Whitaker), basta una sonda 6 F. Las sondas de este tamaño pueden colocarse en un procedimiento de punción de un paso, si se usan sistemas aguja/sonda (figura 8.2). En el caso de intervenciones terapéuticas como el drenado por nefrostomía o la endoprótesis ureteral anterógrada, deben insertarse sondas más suaves y más largas, y es necesaria la dilatación de la vía de punción antes de la inserción de la sonda. Para la dilatación de una vía de punción, debe insertarse un alambre guía de 0.035 o 0.038 pulgadas en el sistema colector, ya sea de manera directa por la aguja de punción o a través de la sonda externa de un sistema aguja coaxial/sonda. Es menos probable que los alambres guía de punta curva (J) causen daño a la mucosa de la pelvis renal que los rectos. Uno de los problemas más comunes de la dilatación de la vía es la torcedura del alambre guía durante la inserción de dilatadores de la fascia; por tanto, son preferibles los alambres guía con una punta flexible y una sección proximal rígida (alambre de Lunderquist) sobre los flexibles. Si la punta del alambre guía no puede avanzarse en la pelvis renal porque está atrapada en un cáliz dilatado con un infundíbulo estrecho o porque un cálculo obstructor impide el paso, puede usarse la sonda externa de un sistema aguja coaxial/sonda para manipular el alambre guía hacia el interior del sistema colector (figura 8.6A), o pueden insertarse sondas angiográficas con diferentes configuraciones de punta curva sobre el alambre guía para este fin. Una vez que el alambre guía esté en la posición correcta (cáliz renal superior, pelvis, uréter superior), pueden insertarse dilatadores fasciales radioopacos bajo control fluoroscópico con movimiento rotatorio del dilatador durante el avance. Si se usan dilatadores de fascia flexibles de plástico, es necesaria la inserción secuencial de dilatadores de tamaño creciente (por lo general en pasos de 2 F). Si se usan dilatadores de metal rígido o de *kevlar*, es posible la dilatación desde 6 F hasta 10 o 12 F en un procedimiento de un paso.

Después de la dilatación de la vía, pueden introducirse sondas de nefrostomía más o menos rígidas (p. ej., sondas de polietileno) con facilidad sobre el alambre guía. Sin embargo, si se van a insertar sondas más suaves (p. ej., de silicón o poliuretano), resulta útil el uso de una vaina introductora. Ésta también tiene utilidad para las endoprótesis ureterales anterógradas y para la inserción de sondas de nefrostomía con varias configuraciones de autorretención de la punta (p. ej., en doble J). Estas sondas pueden extenderse en una configuración recta mientras se insertan a través de la vaina



▲ **Figura 8.6.** Dilatación de vías de calibre pequeño e inserción de sonda de nefrostomía. ***A:*** alambre guía en J insertado a través del sistema aguja-vaina y avanzado con la ayuda de la vaina de plástico en la pelvis renal. ***B:*** inserción de un sistema dilatador coaxial/vaina introductora sobre el alambre guía. La sección proximal rígida del alambre guía de Lunderquist evita la torsión extrarrenal. ***C:*** después de que ha ingresado el dilatador en el sistema colector, se avanza la vaina introductora sobre su punta. ***D:*** sonda de nefrostomía en doble J insertada en la pelvis renal sobre el alambre guía y a través de la vaina introductora.

introductora y sobre un alambre guía; la punta retoma su configuración original debido a la función de memoria del material una vez que se retira el alambre guía. La vaina introductora puede insertarse con el último dilatador de la fascia en un procedimiento de un paso, si se usa un sistema dilatador coaxial/vaina introductora (figuras 8.6B y C). El uso de una vaina introductora proporciona acceso universal al sistema colector renal para colocación de todos los tipos de sonda (sondas de nefrostomía [figura 8.6D], endoprótesis ureterales, sondas de dilatación con globo) y alambres de seguridad y trabajo para diferentes sistemas de dilatación de vías de nefrostomía de calibre grueso requeridos para la inserción de instrumentos endoscópicos.

Las sondas de nefrostomía deben ser suaves para evitar incomodidad e irritación de la pelvis renal y debe tener un mecanismo de autorretención o debe colocarse con la suficiente suavidad para evitar que se desprenda del sistema colector durante el movimiento del riñón. Las sondas de nefrostomía estándar son de Malecot, en doble J y en asa. Estas últimas tienen un mecanismo de retención muy efectivo; sin embargo, pueden causar complicaciones serias si se retiran por accidente del riñón.

La inserción de una endoprótesis ureteral anterógrada puede hacerse mediante la vaina introductora empleando otras endoprótesis de punta abierta o cerrada. Las sondas con configuración de punta abierta se avanzan con un empujador de sonda sobre un alambre guía, que debe insertarse a través de la vaina introductora por el uréter y en la vejiga como primer paso. Las sondas con configuración de punta cerrada se avanzan al empujar el alambre permanente. En cualquier técnica, una hebra a través del agujero del lado proximal de la sonda asegura que ésta pueda retirarse hacia atrás en la pelvis renal, si se avanzó demasiado. Debe tirarse de la hebra antes de que se retire el alambre guía para que la sonda empujadora pueda aún sostener la endoprótesis de doble J en su lugar.

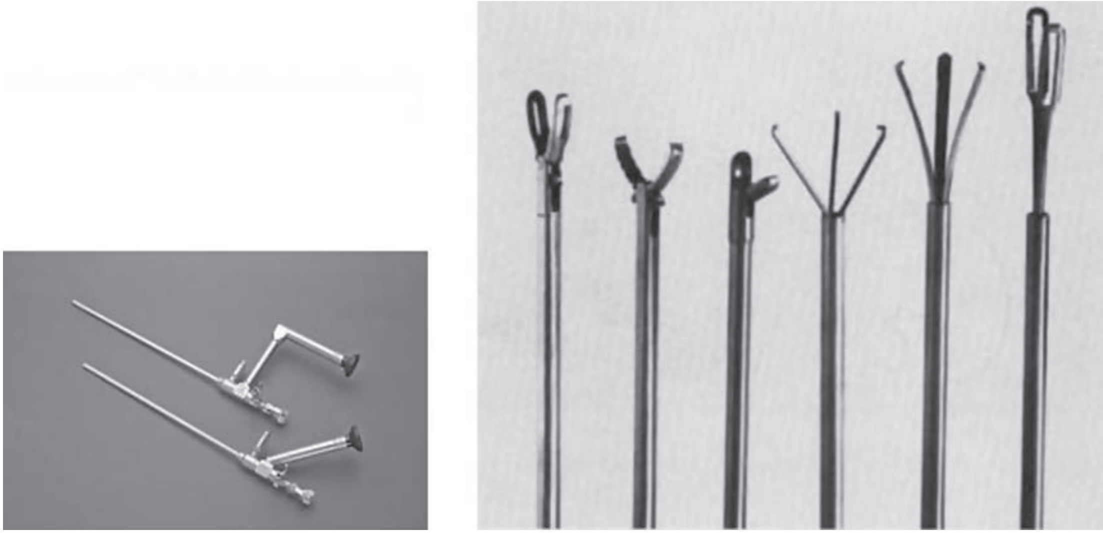
También puede usarse una vaina introductora para insertar una sonda de dilatación con globo 7 F sobre un alambre guía en el uréter para dilatar las estenosis ureterales 12 a 18 F con presiones de globo de hasta 15 atm. Después de la dilatación adecuada, una endoprótesis 8 a 10 F suele dejarse por varias semanas. Se alcanza más éxito con esta técnica en las estenosis ureterales, que son una complicación de cirugía reciente para trastornos benignos, con excepción de la obstrucción ureteropélvica. No es probable que las estenosis antiguas debidas a compresión del uréter por un tumor, daño por radiación o necrosis ureteral isquémica después de cirugía pélvica radical, respondan de manera favorable a la dilatación con globo. Los resultados a largo plazo de la dilatación ureteral con globo no pueden determinarse a partir de los datos publicados, ya sea porque los periodos de seguimiento fueron demasiado cortos o porque las dilataciones con globo se repitieron de manera periódica.

INSTRUMENTACIÓN INTRARRENAL ENDOSCÓPICA

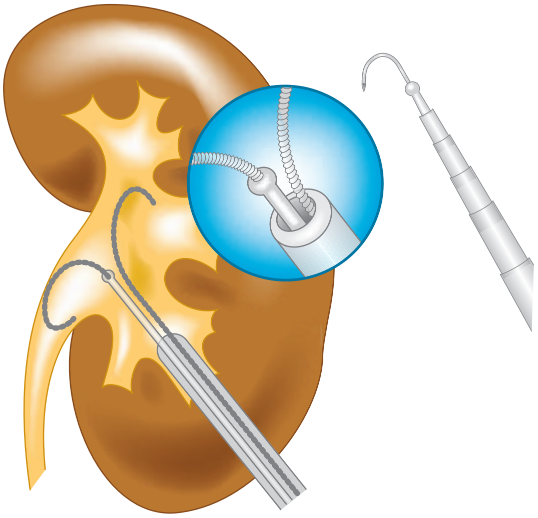
Los nefroscopios son instrumentos endoscópicos con vainas de 15 a 26 F que se insertan de manera percutánea a través de una vía de nefrostomía. Los instrumentos rígidos estándar están disponibles en tamaños de 18 a 26 F; éstos tienen telescopios con visores desplazables (figura 8.7, izquierda). Es posible insertar instrumentos rígidos, como *graspers* y sondas ecográficas, a través de un canal de trabajo central (figura 8.7, derecha). También pueden usarse nefroscopios flexibles de fibra óptica. Tienen un mecanismo deflector para la punta, que permite la inspección de cálices que, de otra manera, sería difícil alcanzar. Un canal de trabajo más pequeño permite la inserción de instrumentos flexibles como canastas para cálculos, *graspers* de alambre y sondas electrohidráulicas o láser. Sin embargo, la instrumentación a través de los nefroscopios flexibles está limitada por el tamaño y la flexibilidad de los instrumentos de trabajo como fórceps para cálculos y endoscopios flexibles no ofrecen la calidad óptica ni la durabilidad de los nefroscopios rígidos.

En algunas ocasiones, la nefroscopia está indicada sólo para fines diagnósticos; en la mayor parte de los casos, se realiza para litotripsia percutánea y extracción de cálculos renales (PNL). Sin embargo, la ESWL ha reemplazado de manera gradual a la PNL para el tratamiento de cálculos renales y se usa ahora en > 90% de los casos. La PNL aún está indicada en casos para los que la ESWL no es la elección primaria de tratamiento. Entre estos casos se incluyen obstrucción urinaria no causada por el propio cálculo, cálculos voluminosos y otros que no pueden colocarse dentro del foco del aparato de onda de choque. La PNL puede alcanzar índices libres de cálculos de >90%. Los nefroscopios también pueden usarse para incisión interna por visión directa de estenosis ureteropélvica y para tratamiento endoscópico de tumores uroteliales de las vías urinarias superiores.

La inserción de un nefroscopio en un sistema colector renal requiere dilatación de la vía de punción a un rango de 18 a 30 F. Debe insertarse un alambre de seguridad en sentido paralelo al alambre de trabajo y avanzarse hacia el cáliz o el uréter superiores para guiar el regreso por el sistema colector en caso de que el dilatador y el alambre de trabajo se desplacen por accidente. La inserción de una vaina introductora durante la dilatación de la vía de calibre pequeño de 10 a 12 F facilita la inserción paralela de alambres de seguridad y de trabajo. Sobre el alambre de trabajo puede insertarse la sonda de metal central de un sistema dilatador de metal coaxial (figura 8.8, izquierda), la sonda de plástico central para inserción de dilatadores de plástico secuenciales o un dilatador con balón. Los dilatadores con globo de tamaño 9 F pueden dilatar una vía de nefrostomía a un diámetro de 30 F bajo presión de hasta 10 a 12 atm en un procedimiento de un paso. Esto puede resultar difícil o imposible si algún tejido cicatricial perirrenal de una cirugía previa evita la expansión completa del globo a toda su longitud. Los dilatadores de plástico secuenciales permiten la dilatación por pasos de las vías bajo control fluoroscópico; sin embargo, al retirarlos para insertar el dilatador que le sigue en grosor, la compresión de la vía se pierde de manera intermitente y ocurre hemorragia en el sistema colector, en ocasiones



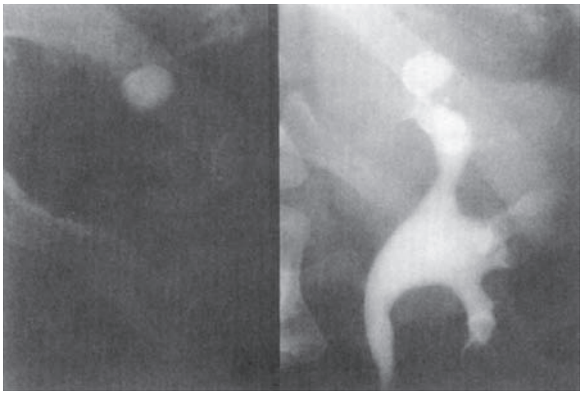
▲ **Figura 8.7.** Nefroscopios rígidos. ***Izquierda:*** telescopios con vaina de flujo continuo con visor desplazable para acceso central a un canal de trabajo recto. ***Derecha:*** *graspers* y fórceps para la extracción endoscópica percutánea de cálculos.



▲ **Figura 8.8.** Dilatación de vía de calibre grueso para nefroscopia. ***Izquierda:*** inserción de la sonda central del sistema dilatador de Alken sobre un alambre de trabajo a través de la vaina introductora (véase también la figura 8.6). Una vaina introductora permite inserción paralela de un alambre de seguridad en el sistema colector. ***Derecha:*** dilatadores de metal coaxial de Alken para dilatación secuencial sin pérdida de la compresión de la vía. El paso final es la inserción coaxial de una vaina de trabajo de plástico o la vaina de metal del nefroscopio.

impidiendo la endoscopia posterior. Los dilatadores coaxiales reutilizables de metal de Alken (figura 8.8, derecha) (cada dilatador se desliza sobre el más pequeño que le sigue) permiten la dilatación de la vía por pasos aun en presencia de cicatrices graves con compresión continua de vía de nefrostomía para hemostasis mejorada.

Con cualquier técnica de dilatación, el último paso es la inserción de una vaina funcional, que puede ser la vaina de metal de trabajo del nefroscopio o una vaina de plástico Amplatz más larga. Mediante la técnica de dilatación con globo, la vaina de Amplatz de trabajo debe introducirse en un dilatador de plástico; con el uso de dilatadores de plástico seriales o coaxiales de metal, la vaina de trabajo se desplaza sobre el último dilatador. La Pathway Access Sheath es un dilatador con globo y una vaina expandible externa coaxial. Permite la dilatación de la vía con globo y la colocación de la vaina de acceso percutáneo en un paso. Una vaina funcional de plástico Amplatz de 28 a 30 F es preferible a la vaina de nefroscopio de metal en todos los casos en que se anticipa una instrumentación extensa y prolongada (p. ej., cálculos coraliformes). Las vainas de plástico más grandes no sólo proporcionan mejor drenado del líquido de irrigación con menores presiones intrapélvicas que las vainas de nefroscopio de flujo continuo, sino que también permiten la extracción más fácil de fragmentos grandes de cálculos.

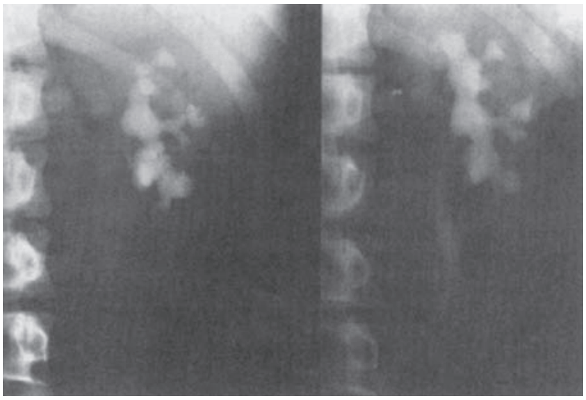


▲ **Figura 8.9.** Cálculo en el divertículo caliceal superior que requiere nefrolitotomía percutánea. ***Izquierda:*** radiografía abdominal simple. ***Derecha:*** pielografía intravenosa.

Cálculos renales

En la era de la ESWL, las indicaciones para la PNL están limitadas a cuatro tipos de litiasis:

1. Obstrucción urinaria no causada por el propio cálculo (p. ej., cálculo en un divertículo caliceal [figura 8.9, izquierda y derecha], cálculo relacionado con estenosis ureteropélvica). Estos cálculos pueden romperse mediante ESWL, pero es posible que la arenilla no se expulse de manera espontánea.
2. Cálculos voluminosos (> 3 cm, superficie del cálculo > 500 mm^2) (figura 8.10, izquierda y derecha), como los coraliformes. Es posible tratar estos cálculos en varias sesiones de ESWL, pero sólo casi 30% de los pacientes queda libre de cálculos. Sin embargo, es posible evitar los problemas relacionados con la expulsión de cantidades grandes de arenilla (p. ej., obstrucción ureteral, dolor, fiebre, septicemia) al reducir el volumen de la piedra de manera



▲ **Figura 8.10.** Cálculo coraliforme que requiere la combinación de nefrolitotomía percutánea y litotripsia de onda de choque extracorpórea. ***Izquierda:*** radiografía abdominal simple. ***Derecha:*** pielografía intravenosa.

percutánea y luego realizar la ESWL para cálculos sin acceso endoscópico.

3. Los cálculos que no pueden colocarse dentro del foco del aparato de ondas de choque (p. ej., cálculos renales con posición inusual debida a anormalidades de las vías urinarias o del esqueleto, cálculos en riñones trasplantados, cálculos renales en pacientes muy obesos que no pueden colocarse en el foco de la fuente de ondas de choque debido a la mayor distancia entre la piel y el cálculo o cuando se excede el límite de peso de la mesa de ESWL).
4. La PNL puede ser benéfica para cálculos caliceales del polo inferior debajo del rango de 2 a 3. El índice general sin cálculos para éstos con ESWL es de casi 60%.

Los cálculos coraliformes voluminosos representan una indicación más común para PNL que los que pueden extraerse por completo. Los cálculos pequeños pueden extraerse con varios fórceps y *graspers* rígidos (figura 8.7, derecha). Es posible recuperar los cálculos de cálices de acceso difícil con canastas flexibles de alambre y *graspers* insertados a través de nefroscopios flexibles. Los cálculos grandes deben desintegrarse empleando energía mecánica, ultrasónica, electrohidráulica o láser. Las sondas huecas de ultrasonido permiten la desintegración controlable y sistemática bajo succión continua para eliminación de arena y fragmentos más pequeños. Las sondas electrohidráulicas son más poderosas que las ultrasónicas y puede usarse a través de nefroscopios flexibles, pero no proporcionan succión continua y están relacionados con mayor riesgo de fragmentos de cálculos dispersos en cálices inaccesibles y de daño de la mucosa de la pelvis renal. Sin embargo, con sondas electrohidráulicas y el láser holmio: YAG, es más rápida la desintegración de cálculos duros o grandes.

En el caso de cálculos suaves, la desintegración y evacuación continuas de fragmentos con sondas de ultrasonido es la más eficiente con el tiempo. Los cálculos duros deben romperse en los fragmentos más grandes posibles que puedan extraerse a través de la vaina de trabajo. La parte ureteropélvica de un cálculo coraliforme debe mantenerse en su lugar hasta que casi se haya completado el procedimiento, porque actúa como un tapón de drenado para evitar la pérdida de fragmentos en el uréter. Una sonda de oclusión con globo colocada de manera anterógrada o retrógrada podría tener el mismo propósito; sin embargo, el procedimiento adicional de sondaje ureteral retrógrado se indica en muy pocas ocasiones.

La solución salina normal debe emplearse como líquido de irrigación, excepto en el caso de litotripsia electrohidráulica, en que es más apropiada una sexta parte de solución salina normal. Sin embargo, aún con el sistema de baja presión proporcionado por una vaina de trabajo de plástico grande, es posible que se absorban cantidades considerables de líquido de irrigación si están abiertas venas pequeñas y se prolonga la manipulación intrarrenal. Esto puede causar síndrome de resección transuretral (TUR) con el uso de líquidos hipotónicos. Es aconsejable la administración intraoperatoria de diuréticos (p. ej., manitol, 12.5 g) y también ha resultado efectiva en la prevención del reflujo intrarrenal. Si hay sospecha de extravasación, debe inyectarse medio de contraste y obtenerse una radiografía diagnóstica. Al completar el procedimiento, debe obtenerse una radiografía simple y colocarse una sonda de nefrostomía. Una sonda de Foley con un globo de 5 ml puede insertarse a través de un trócar perforado o de la vaina de trabajo de plástico, que luego se retira y corta a lo largo para retirarla de la sonda de Foley. También pueden usarse sondas de Malecot o rectas de polietileno (p. ej., sondas torácicas) y deben asegurarse a la piel con suturas. Una nefrostografía final documenta la posición apropiada de la sonda.

Las sondas de nefrostomía pueden retirarse de 1 a 4 días después de la pielografía anterógrada para revisar el drenado de las vías urinarias superiores sin obstrucción. En casos de hemorragia profusa después de la intervención quirúrgica, puede ocluirse la sonda de nefrostomía durante uno o dos días para permitir la formación de un tapón. Por lo general, los coágulos sanguíneos se disuelven más adelante de manera espontánea y sin problemas debido a la actividad de la urocinasa. Si se va a realizar ESWL, puede hacerse de uno a cuatro días después del procedimiento percutáneo. La sonda de nefrostomía debe dejarse en el lugar durante la ESWL y después de ésta para proporcionar drenado para la orina y la arenilla del cálculo y para permitir un segundo procedimiento endoscópico, si alguno de los fragmentos del cálculo no se expulsa de manera espontánea después de ESWL.

Después de retirar una sonda de nefrostomía de calibre grueso (22 a 24 F), la secreción urinaria de la vía de nefrostomía puede persistir durante varios días y ser molesta y crear preocupación en el paciente. Para evitarlo, la sonda de nefrostomía puede intercambiarse sobre un alambre guía bajo control fluoroscópico por una sonda de calibre pequeño. El hecho de dejar esta sonda más pequeña en su lugar por unos días permite que se contraigan los tejidos que rodean a la vía y que se minimice la filtración.

Algunos endourólogos experimentados han propagado el tratamiento percutáneo de cálculos y la endopielotomía sin colocación estándar de una sonda de nefrostomía. Las principales ventajas son la reducción marcada en las necesidades de analgesia y la duración de la permanencia en el hospital. Los requisitos previos son una carga de cálculos pequeña o moderada, sin fragmentos residuales, no más de dos vías percutáneas en una sesión y falta de hemorragia significativa. La hemorragia que surge de la vía de nefrostomía puede detenerse por nefroscopia mediante la electrocoagulación puntual durante el retiro de la vaina de trabajo. Sin embargo, esta cirugía renal percutánea "sin sondas" se realiza mejor mediante la colocación intraoperatoria de una endoprótesis ureteral de doble J para asegurar el drenado urinario sin obstrucción. La incomodidad esperada en el paciente debida a la sonda de nefrostomía se compensa con la posible incomodidad debida a la endoprótesis ureteral en doble J y por la cistoscopia para eliminar más adelante la endoprótesis.

▶ Estenosis ureteropélvica

Con el advenimiento de la PNL y la ureterorrenoscopia, se han desarrollado otras técnicas endoquirúrgicas que son similares a los procedimientos empleados en las vías urinarias inferiores. La incisión interna de visión directa de la estenosis ureteropélvica (pielolisis, endopielotomía, endopieloplastia) representa una extensión natural de las técnicas endoscópicas en las vías urinarias superiores. Comparada con las técnicas retrógradas de endopielotomía (incisión con un bisturí frío, sonda de Acucise, electrodo de Greenwald o láser) y la dilatación por endoglobo, la técnica anterógrada ofrece la ventaja de una incisión bajo visión directa. La incisión con bisturí convencional debe extenderse a la grasa perirrenal y se debe colocar una endoprótesis durante cuatro a seis semanas para permitir la curación, de acuerdo con la ureterotomía entubada del principio de Davis.

Índices de éxito de la endopielotomía anterógrada de hasta 65 a 95% se reportan para casos primarios y hasta de 89% para casos secundarios después de pieloplastia fallida por cirugía abierta.

Los índices de éxito para la endopielotomía retrógrada con menos pacientes y menos seguimiento que la anterógrada van de 73 a 90%; para la endopielotomía por Acucise, de 76 a 81% (consúltese la sección "Estenosis ureteropélvica"). Los candidatos para los mejores resultados de la endoscopia (anterógrada y retrógrada) son los que tienen hidronefrosis menor del grado II y una buena función renal.

En la mayor parte de los informes de endopielotomía, los criterios de éxito difieren de los de la pieloplastia abierta; se ha dado prioridad al alivio de síntomas subjetivos sobre los resultados de estudios imagenológicos, como la descompresión de un sistema colector dilatado en la pielografía intravenosa o la ecografía renal. Los resultados inadecuados después de endopielotomía pueden relacionarse con un vaso cruzado o la redundancia de la pelvis renal, que se extirparía durante la pieloplastia abierta. De acuerdo con la ley de Laplace, la tensión de las paredes de una pelvis renal es, a las mismas presiones intrapélvicas, mayor en un sistema colector más dilatado con un diámetro mayor que en un sistema menos dilatado con un diámetro menor. Se supone que un aumento en la tensión representa un factor patogénico más importante para el desarrollo progresivo de la dilatación que las presiones intrapélvicas elevadas debidas a una obstrucción anatómica del flujo de salida. La pieloplastia abierta secundaria después de una endopielotomía fallida puede ser una operación más tediosa, con menos resultados satisfactorios en casos con cicatricación periureteral debida a una extravasación de orina después de endopielotomía, que la pieloplastia abierta primaria.

▶ Tumor pélvico renal

Otra técnica de cirugía endoscópica en las vías urinarias superiores consiste en usar electrorresección, electrocoagulación, electrovaporización y coagulación con láser de neodimio: YAG para tratamiento de tumores uroteliales de la pelvis renal. Sin embargo, con los informes limitados de tratamiento de cáncer urotelial de las vías urinarias superiores por medios endoscópicos, los índices de recurrencia aún son comparables con los del tratamiento quirúrgico estándar.

Si se asegura un seguimiento estricto, el tratamiento percutáneo del cáncer de células de transición del sistema colector puede ser una alternativa a la nefroureterectomía para pacientes con tumores de grado bajo/estadificación baja y para tratamiento paliativo.

Cuadro 8.2. Indicaciones para punción de lesiones renales y retroperitoneales.

- Indicaciones diagnósticas
  - Aspiración de líquido
    - Química de líquido
    - Bacteriología y sensibilidad
    - Citología
  - Radiografía con medio de contraste inyectado por vía percutánea
  - Histología (biopsia con aguja gruesa)
- Indicaciones terapéuticas
  - Drenado por sonda
    - Urinoma, linfocele
    - Absceso, hematoma
- Evacuación de líquido e inyección de agente esclerosante
  - Quiste renal simple

ASPIRACIÓN Y BIOPSIA PERCUTÁNEAS

La punción percutánea de lesiones quísticas o sólidas del riñón y el retroperitoneo adyacente suele realizarse para fines diagnósticos, en algunos casos en combinación con intenciones terapéuticas como drenado de acumulaciones de líquido u obliteración de quistes renales (cuadros 8.2 y 8.3). Debido a que la mayor parte de estas lesiones son radiolúcidas y no mejoran con la tinta de contraste administrada, no pueden visualizarse mediante fluoroscopia. Por tanto, la ecografía o la CT son las técnicas imagenológicas de elección para visualizar estas lesiones y guiar la punción percutánea. La técnica de punción guiada mediante ecografía es la mis-

Cuadro 8.3. Diagnóstico diferencial de lesiones renales y retroperitoneales.

- Lesión quística renal
  - Quiste benigno
  - Hidrocáliz
  - Absceso
  - Hematoma
  - Tumor quístico
  - Tumor en quiste
- Colección de líquido retroperitoneal
  - Urinoma
  - Linfocele
  - Hematoma
  - Absceso
  - Tumor quístico
- Lesiones renales y retroperitoneales sólidas
  - Tumor benigno
  - Tumor primario canceroso
  - Tumor metastásico

ma si el destino es el sistema colector renal o una lesión renal o extrarrenal quística o sólida. En el caso de la aspiración citológica, se emplea una técnica de aspiración con aguja fina (calibre 20 a 22) que es comparable a la biopsia prostática por aspiración con aguja fina. No hay evidencia de que un tipo de aguja sea preferible a los otros. Para aspiración y evacuación de quistes renales o acumulaciones de líquido extrarrenal (urinoma, linfocele), el mismo sistema de aguja coaxial/sonda puede usarse para la punción percutánea del sistema colector renal. Una sonda pequeña (6 a 10 F) se coloca por unos días para asegurar el drenado completo del líquido. Cuando han de drenarse líquidos de elevada viscosidad (absceso, hematoma), deben insertarse sondas de calibre grueso (14 a 20 F), que necesitan dilatación de la vía percutánea. La biopsia renal percutánea para diagnóstico histológico y clasificación de la nefropatía se realiza con agujas de calibre 14 a 16 (p. ej., Franklin-Silverman, Tru-Cut) en el polo inferior del riñón.

Quistes renales

Los quistes renales se encuentran en casi 50% de las muestras de autopsia en personas mayores de 50 años de edad y son un hallazgo accidental frecuente en ecografías o CT. Sólo unos cuantos casos requieren punción percutánea para diagnóstico. Las indicaciones para punción diagnóstica de una lesión quística son pared irregular y gruesa, y ecos internos en la exploración ecográfica; números de densidad en la CT mayores que los del líquido sérico; y hematuria. En procedimientos terapéuticos (evacuación de líquido e instilación de un agente esclerosante) la punción está indicada sólo si, debido a su tamaño y localización, el quiste causa compresión y obstrucción urinaria del cuello de un cáliz o el uréter, o incomodidad y dolor.

Pueden realizarse varias pruebas al líquido aspirado. Ninguna de ellas es patognómonica, con excepción de los hallazgos citológicos de células cancerosas. Sin embargo, las neoplasias dentro de un quiste son demasiado raras, y la degeneración quística de una neoplasia renal suele identificarse con facilidad mediante ecografía. Los quistes benignos contienen líquido claro, color paja con bajo contenido de grasa y proteínas y concentraciones de deshidrogenasa láctica de < 250 mIU/ml. Se sospecha cáncer si el líquido contiene sangre, o es oscuro y cuenta con un contenido elevado de grasa, proteínas y deshidrogenasa láctica. Después de la aspiración de 20 a 30% del líquido quístico, se inyecta la misma cantidad de 60% de medio de contraste, y se obtienen radiografías diagnósticas en posiciones prona, supina, erguida, en decúbito y de Trendelenburg. Si es necesario, otro 20 a 30% del líquido del quiste puede reemplazarse con aire para obtener radiografías de doble contraste.

Para la obliteración terapéutica de quistes, pueden inyectarse agentes esclerosantes como el iodofendilato o 95% de etanol después de la evacuación completa del líquido quístico. Un volumen de 10 a 100 ml de 95% de etanol, que se aproxima a 10 o 20% del volumen original del líquido quístico, se inyecta en el líquido y debe drenarse después de 30 minutos.

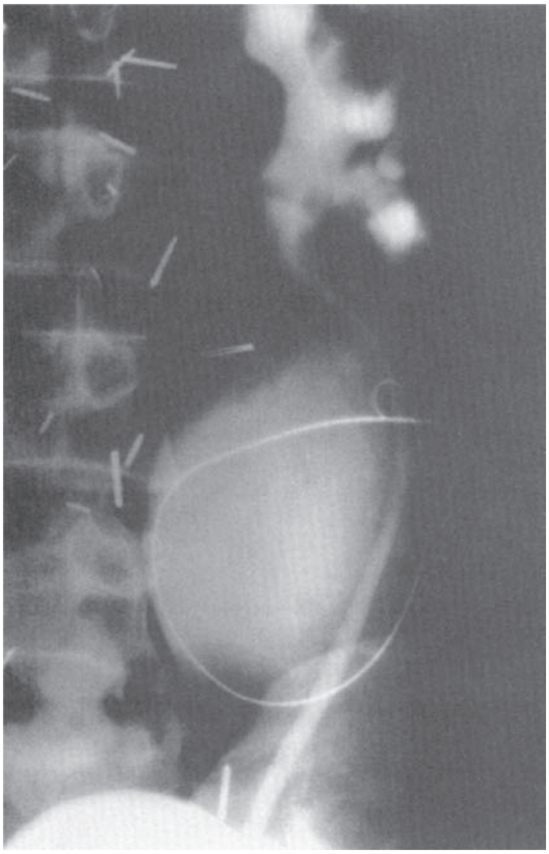


Figura 8.11. Drenado percutáneo de un linfocele que causa desplazamiento y compresión ureteral.

Acumulaciones de líquido retroperitoneal

Los conjuntos de líquido retroperitoneal de baja densidad (urinoma, linfocele) suelen ser una complicación de procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, el urinoma también puede ser causado por traumatismo exógeno o por ruptura del fondo debido a obstrucción ureteral aguda. Las técnicas percutáneas de drenado por sonda eliminan la necesidad de revisión de cirugía abierta en la mayor parte de los casos.

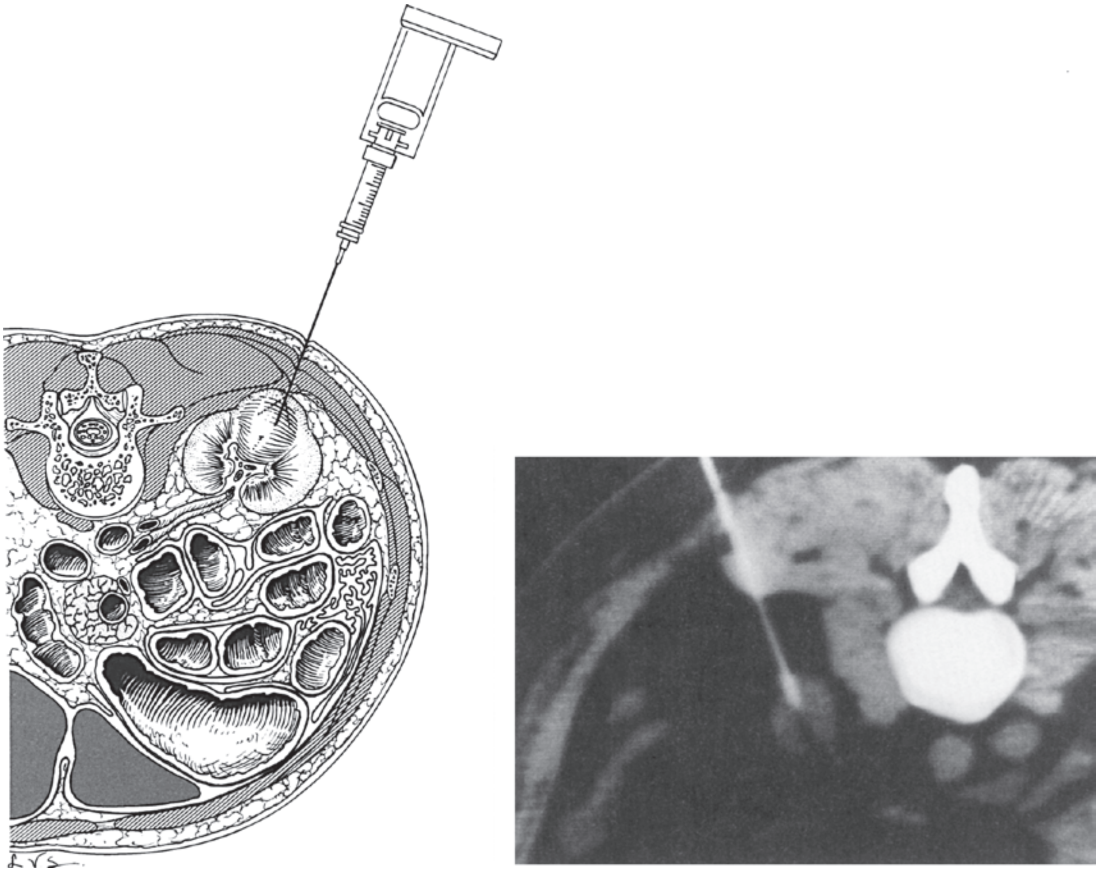
Por lo general, basta con la inserción de una pequeña sonda (8 a 10 F), con cuantiosos agujeros laterales. Se requieren medidas coadyuvantes para permitir el sello de una fuga de líquido o una obliteración de un quiste. En casos de urinoma, las vías urinarias superiores también deben drenarse mediante una sonda ureteral o una de nefrostomía percutánea hasta que se detenga el drenado del urinoma. Los linfoceles que se desarrollan después de linfadenectomía pélvica o retroperitoneal o de trasplante renal a menudo experimentan regresión espontánea y por lo general no requieren punción y drenado. Sin embargo, los linfoceles grandes que se desarrollan después de linfadenectomía retroperitoneal pueden causar dolor y hasta obstrucción ureteral (figura 8.11). Debe tratarse a los pacientes con nutrición parenteral, administración sistémica de somatostatina y compresión abdominal mediante bandas, pero si persiste el drenado de linfa tras la punción percutánea y la colocación de sondas después de una semana, lo indicado es la intervención quirúrgica con marsupialización intraperitoneal del linfocele y la ligadura o electrocoagulación de vasos linfáticos.

Las acumulaciones de líquido muy viscoso (hematoma, absceso) suelen requerir una sonda percutánea de calibre grueso (14 a 20 F) para un drenado suficiente. Con más frecuencia, los hematomas perirrenales son causados por traumatismo quirúrgico o exógeno y pocas veces se desarrollan de manera espontánea en presencia de un trastorno hemorrágico o debido a ruptura de un tumor renal. Son muy escasas las indicaciones para drenado percutáneo, porque casi todos los hematomas pequeños se resuelven de manera espontánea y sólo deben seguirse con ecografía o CT. Si aumenta el tamaño de un hematoma, se requiere intervención quirúrgica en lugar de drenado percutáneo. La infección secundaria de un hematoma puede ser una indicación para drenado percutáneo.

Un absceso perirrenal es, sobre todo, una complicación de una cirugía; el absceso renal hematogénico (carbúnculo renal) es menos frecuente. Las indicaciones para punción y drenado deben basarse en hallazgos de CT de un proceso unifocal que pueda drenarse por vía percutánea de manera efectiva y segura. La formación de un absceso renal multifocal no es adecuada para drenado percutáneo.

▶ Tumores renales y retroperitoneales

La biopsia por aspiración percutánea de tumores renales y retroperitoneales está indicada si los estudios radiográficos con menos intervención no son concluyentes y si los datos citológicos pueden tener impacto en el tratamiento médico o quirúrgico adicional (figura 8.12). Si el tratamiento curativo por cirugía abierta parece factible, por lo general no está indicada la biopsia por aspiración. Si la identidad de una lesión renal es cuestionable o si la cirugía conservadora, que protege órganos, no es factible desde un punto de vista técnico, es preferible la escisión quirúrgica de la lesión con secciones congeladas intraoperativas sobre la biopsia percutánea por aspiración. Sin embargo, la biopsia por aspiración puede estar indicada para evitar la nefrectomía radical de una lesión que puede ser benigna. En lesiones multifocales o tal vez metastásicas, la evaluación citológica puede resultar crucial para la planeación del tratamiento quirúrgico o médico, y en estos casos la biopsia por aspiración suele ser lo indicado. La interpretación de los datos citológicos está limitada por una incidencia de 10 a 25% de hallazgos falsos negativos y la dificultad para discriminar las células tubulares renales normales del cáncer de células renales de grado bajo. Como una complicación rara, se ha descrito la siembra de un tumor en la vía en



▲ **Figura 8.12.** Biopsia percutánea con aguja fina. ***Izquierda:*** biopsia por aspiración de una lesión renal. ***Derecha:*** guía mediante tomografía computarizada para biopsia por aspiración con aguja fina de un carcinoma de células renales.

que se realiza la punción. El aspirado se extiende de inmediato en un portaobjetos de vidrio. Para tinciones de Papanicolaou estándares, debe usarse fijación con alcohol.

El uso extendido de la ecografía ha llevado a mayor índice de diagnósticos incidentales de tumores renales pequeños, que representan 48 a 66% de los diagnósticos de carcinoma renal. Con el advenimiento de las técnicas con invasión mínima y las mejores posibilidades radiodiagnósticas, ha surgido la ablación de tumor renal sin extirpación y está ganando cada vez mayor atención. Sin embargo, la crioterapia, ablación mediante radiofrecuencia (RFA) y el ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU) aún se consideran procedimientos experimentales en el entorno clínico. No obstante, se está probando que la crioterapia y la RFA son estrategias viables para el tratamiento de masas renales pequeñas con base en resultados oncológicos a corto y mediano plazo. En un metaanálisis por modalidad de tratamiento, se trató 77.8% de los tumores con nefrectomía parcial, 7.7% con crioablación, 9.4% con RFA y 5.1% con vigilancia activa. Las estrategias terapéuticas de la aplicación de energía local están dirigidas a la destrucción selectiva del tumor con lesión mínima del parénquima renal circundante y morbididad reducida. La crioterapia es el método de sondeo ablativo más evaluado para el tratamiento de masas renales pequeñas. El principio biológico de la crioterapia es la destrucción del tejido mediante ciclos de congelamiento y descongelamiento rápido, a temperaturas inferiores a −20°C. El argón y el nitrógeno líquidos son los dos agentes de congelamiento más empleados. El mecanismo de destrucción celular incluye formación de cristales de hielo intra y extracelulares que lleva a deshidratación intracelular y, al final, a alteración celular. A esto le sigue una muerte celular demorada, que ocurre durante la fase de descongelamiento debido a la vasoconstricción y a la insuficiencia microcirculatoria. La repetición del ciclo congelamiento-descongelamiento intensifica el daño tisular. Sin embargo, debido a la reducción del efecto de descongelamiento con el aumento de la distancia a la sonda de congelamiento, la “bola de nieve” tiene que extenderse casi un cm más allá del margen del tumor para asegurar su destrucción completa. La RFA incluye la coagulación de tumores al aplicar de manera directa temperaturas de 50 a 100°C a todo el tumor mediante electrodos de aguja. Debido a que la carbonización del tejido en la punta del electrodo aumenta la impedancia para la transmisión de radiofrecuencia, la conductividad del tejido puede mantenerse al irrigar al mismo tiempo solución salina en el tejido (RFA “húmeda”), lo que produce lesiones de RFA más grandes para el tratamiento de tumores renales de mayor tamaño. Esto también puede realizarse mediante varios electrodos, que crean campos de ablación superpuestos. La vecindad de vasos de calibre mayor produce la disipación de calor (“efecto de caída del calor”) y tiene influencia negativa en la eficacia de la RFA. Por tanto, al parecer, los tumores exofíticos periféricos se controlan mejor que los tumores centrales en la vecindad de los vasos más grandes.

Las indicaciones son similares para ambas técnicas y en la actualidad están restringidas a pacientes con comorbilidad, edad avanzada o ambas características, quienes no son adecuados para el tratamiento quirúrgico, o que padecen trastornos de la función renal, varios tumores bilaterales como en la enfermedad de Von Hippel-Lindau y tumores renales en un solo riñón. Las directrices para la crioterapia no recomiendan el tratamiento de tumores > 3 cm de tamaño, y para el caso de RFA no deben ser > 5 cm. Contraindicaciones adicionales relativas para ambos procedimientos son tumores del hilio o centrales y tumores quísticos. Una contraindicación absoluta es la coagulopatía no tratada.

La masa tumoral puede tratarse mediante cirugía abierta, laparoscopia o de manera percutánea usando sondas y técnicas de imagenología de alta resolución. Sin embargo, el carácter de invasión mínima del propio procedimiento merece un método menos disruptivo que la cirugía abierta. Quienes proponen la laparoscopia destacan la ventaja de movilizar el tumor y proporcionar una exposición excelente, con lo que se evita el daño a las estructuras adyacentes. También permite la confirmación precisa del posicionamiento de la sonda y la vigilancia del avance del procedimiento como el desarrollo de la bola de nieve en la crioterapia bajo visión directa. El tratamiento percutáneo requiere MRI, CT con capacidades técnicas para la construcción de imágenes tridimensionales o guía mediante ultrasonido en tiempo real para vigilar la colocación de la sonda y el avance del tratamiento. El método percutáneo puede realizarse como procedimiento ambulatorio, y suele reservarse para tumores posteriores. Por tanto, pacientes especiales que requieren varios procedimientos, como en la enfermedad de Von Hippel-Lindau, pueden obtener beneficios del tratamiento percutáneo. En contraste con la crioablación, que tiene la ventaja de la vigilancia laparoscópica y sonográfica de la bola de nieve durante la operación, la RFA carece de vigilancia confiable en tiempo real del avance terapéutico. Sin embargo, la introducción de la guía y el monitoreo con MRI en tiempo real de la RFA permite superar esta dificultad.

Ambos métodos, crioterapia y RFA, han llevado a resultados prometedores en pacientes seleccionados con cuidado. La crioterapia se relaciona con 93 y 81% de supervivencia a cáncer específico, a cinco y 10 años, respectivamente. Sin embargo, se calcularon índices de avance local con un aumento significativo en la crioablación (riesgo relativo = 7.45) y RFA (riesgo relativo = 18.23) en comparación con la nefrectomía parcial. Y el seguimiento de las series de nefrectomía parcial aún es mucho más largo que las técnicas ablativas. Debe destacarse que existe un sesgo de selección significativo en la aplicación de estas técnicas. Las series publicadas de opciones de tratamiento ablativo incluyen pacientes de edad avanzada y tumores más pequeños con importancia estadística, en comparación con el estándar de nefrectomía parcial. Además, una cantidad significativa de tumores tratados con técnicas ablativas tienen histología desconocida o indeterminada que podría influir en los resultados oncológicos como una variable externa. Más aún, es importante tomar en consideración que pueden emplearse diferentes criterios para definir la recurrencia de enfermedad en las técnicas ablativas y de extirpación, lo que impide la comparación de los resultados. En contraste con la crioterapia, en la que el tamaño de los tumores se reduce con el tiempo, el tamaño del tumor después de RFA permanece casi constante. El tamaño del tumor después de una crioterapia correcta puede reducirse hasta 75% en tres años, y en algunos casos puede desaparecer por completo en la MRI. Este hecho es importante para la vigilancia después del tratamiento. Una desventaja importante de las técnicas ablativas es la carencia de confirmación histológica confiable de ablación completa del tumor. La evaluación suele hacerse mediante CT. Después de RFA, una lesión sometida de manera correcta a ablación se vuelve fibrótica y sin perfusión y no muestra mejora de contraste, en comparación con un tumor viable.

Los índices de complicaciones (mayores y menores) de la crioterapia son 1.4 y 12.2%, y los de RFA son 2.2 y 6%, respectivamente. Las complicaciones más observadas de la crioterapia y la RFA son dolor, parestesia y hemorragia en el sitio de inserción de la sonda, lo que ocurre en casi 5% de todos los pacientes. Entre las complicaciones raras se incluyen hematoma renal perinéfrico, ruptura, obstrucción UPJ y daño a órganos adyacentes. Los tumores de localización anterior o central que se empalman con el UPJ plantean mayor riesgo de complicaciones, sobre todo heridas o lesiones colónicas del sistema colector renal y el uréter. Las complicaciones hemorrágicas han disminuido con el uso de sondas ultradelgadas (1.5 mm de diámetro). De manera específica para RFA, la hemorragia puede reducirse al máximo mediante la coagulación activa de la vía de punción, mientras se retira la sonda. Los índices de conversión para la crioablación (3.5%) son similares a los de la nefrectomía parcial laparoscópica (3.9%) y mayores a los de la RFA (1.6%).

Los métodos ablativos aún están evolucionando de manera constante. Existe incertidumbre en relación con la cantidad exacta de energía requerida, la duración del tratamiento, el modo de suministro de energía y los tipos de electrodos usados y la dificultad para comparar los resultados publicados. El uso coadyuvante de agentes quimioterapéuticos como la ciclofosfamida, el 5-fluorouracilo y la bleomicina o radioterapia puede tener un efecto sinérgico en la crioablación e intensificar sus capacidades ablativas. Mayor desarrollo de las técnicas imagenológicas y la combinación con nuevas tecnologías, como la cirugía laparoscópica de un solo puerto y la endoscópica transluminal de orificio natural (NOTES), pueden expandir el rango de indicaciones para la ablación.

Otras técnicas con limitada experiencia en animales y la práctica clínica que siguen siendo experimentales son HIFU, termotratamiento con microondas (MT), termotratamiento intersticial con láser (LITT), ecografía de cavitación pulsada, quimioablación con o sin radiofrecuencia y radiocirugía.

▶ Biopsia renal

La biopsia renal para diagnóstico y clasificación de nefropatía médica puede realizarse de manera percutánea o por cirugía abierta. Debido a que se necesitan muestras, más que aspirados, para el análisis histológico diagnóstico, se emplean agujas Franklin-Silverman o Tru-Cut gruesas (calibre 14 a 16). La guía ecográfica o fluoroscópica es preferible a la punción renal ciega. Sin embargo, aun con la punción dirigida de manera precisa al aspecto dorsal del polo inferior del riñón, donde es menos probable la lesión accidental a los vasos grandes, se espera hemorragia debido a la vascularidad del parénquima y es la principal complicación de este procedimiento (casi 5% de los casos, con una tasa de mortalidad de 0.1%). Al hematoma suele dársele seguimiento conservador mediante ecografía o CT, pero se han llegado a requerir embolización transvascular, revisión mediante cirugía abierta y aún nefrectomía después de la biopsia renal diagnóstica. Por tanto, lo indicado es la biopsia por cirugía abierta en lugar de la percutánea en pacientes con riñones únicos o hipertensión no controlada.

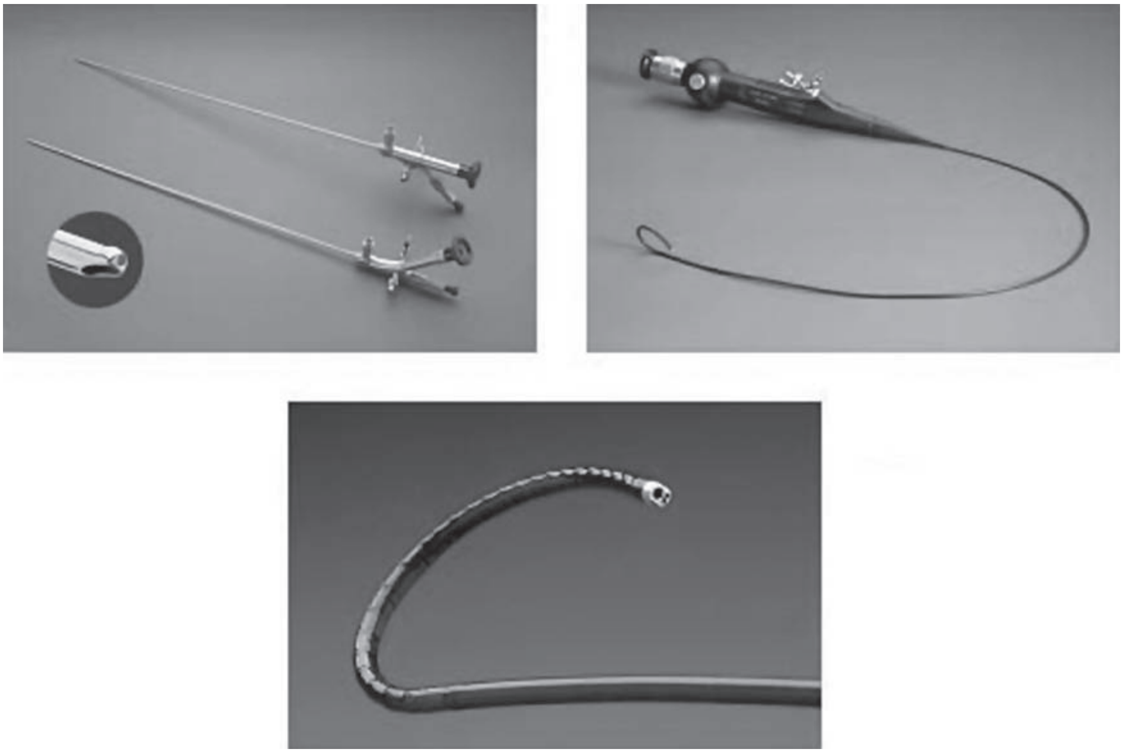
URETERORRENOSCOPIA

La ureterorrenoscopia es la endoscopia del uréter hasta la pelvis renal para la evaluación diagnóstica y la intervención terapéutica (cuadro 8.4).

Los ureterorrenoscopios (figura 8.13) son endoscopios para la inserción retrógrada en el uréter; sin embargo, también pueden emplearse de manera anterógrada por una vía de nefrostomía establecida de manera percutánea. Las mejoras técnicas en la última década han llevado a la introducción de instrumentos de calibre menor y más versátiles. Como consecuencia de este progreso, el método ureterorrenoscópico se usa con mayor amplitud, no sólo para el tratamiento de cálculos urinarios sino también para el de tumores uroteliales. Los ureterorrenoscopios rígidos están disponibles en tamaño de 7 a 12 F, y los semirrígidos, de fibra óptica y los flexibles en tamaños de 6 a 9 F. Los instrumentos más pequeños son sólo para procedimientos diagnósticos. Los instrumentos más grandes, con un canal de trabajo de 3 a 6 F, pueden aceptar canastas para cálculos, *graspers* de alambre, fórceps para cálculos y para biopsia, y sondas ecográficas, electrohidráulicas o láser para desintegración de cálculos. Los ureterorrenoscopios flexibles siguen la anatomía topográfica del uréter con más facilidad y simplifican la inspección de los cálices renales medios e inferiores, si se proporciona un mecanismo de deflexión para la punta del instrumento. Los ureterorrenoscopios flexibles más modernos tienen puntas deflectoras de 270° (deflexión activa dual) que permite el acceso a casi cualquier cáliz del sistema colector. Sin embargo, el uso de instrumentación a través de nefroscopios flexibles

Cuadro 8.4. Indicaciones para ureterorrenoscopia.

- Indicaciones diagnósticas
  - Lesiones del uréter o la pelvis renal.
  - Hematuria de las vías superiores.
- Indicaciones terapéuticas
  - Tratamiento de cálculos ureterales.
  - Ureterotomía interna con visión directa de estenosis ureterales.
  - Escisión endoscópica y coagulación de tumores ureterales.



▲ **Figura 8.13.** Ureterorrenoscopios: telescopios 8 F con visores central y con desplazamiento. Ureteroscopio 7.5 F flexible con deflexión de 270°.

está limitado por el tamaño y la flexibilidad de los instrumentos de trabajo, como fórceps para cálculos, y los ureterorrenoscopios flexibles no ofrecen la calidad óptica ni la durabilidad de los instrumentos rígidos.

La dilatación de un uréter entre las paredes facilita la inserción del ureterorrenoscopio en el orificio ureteral; esta dilatación se hace con dilatadores secuenciales de plástico de tamaño creciente, que se deslizan sobre un alambre guía, o con una sonda dilatadora con globo (figura 8.14). La dilatación del uréter a menudo resulta innecesaria si se inserta una sonda ureteral pequeña (3 a 4 F) a través del canal de trabajo del ureterorrenoscopio en el uréter como guía, y luego el instrumento se gira 180° y se introduce de abajo hacia arriba (figura 8.15). En esta posición, la sonda ureteral extiende el techo del uréter entre paredes como una tienda y la nariz del instrumento se desliza de manera plana sobre el trígono en el orificio. Por tanto, el orificio y el uréter entre paredes sólo se dilatan la extensión necesaria para insertar el instrumento.

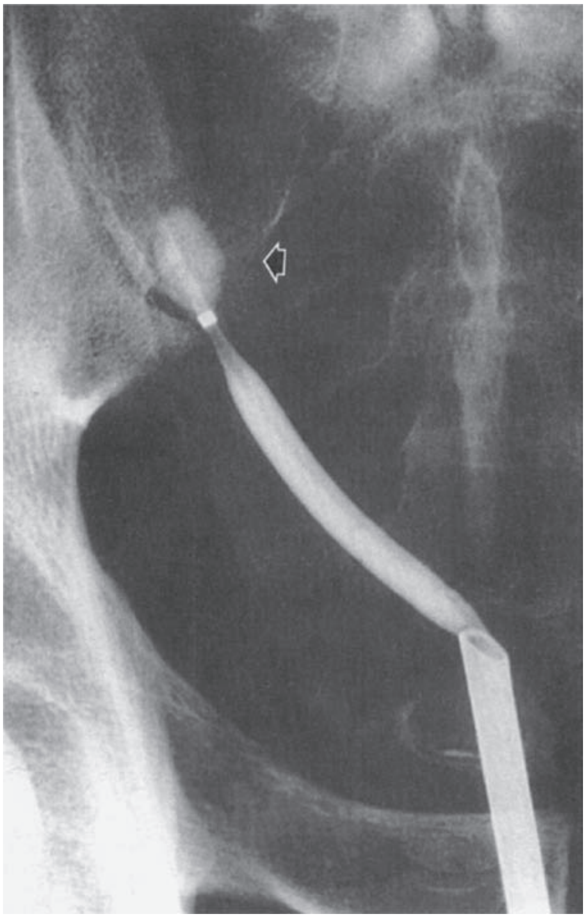
▶ Ureterorrenoscopia diagnóstica

Las indicaciones para la ureterorrenoscopia diagnóstica son las lesiones raras del uréter o la pelvis renal cuya naturaleza no puede determinarse con procedimientos para diagnóstico menos invasivos, como la pielografía retrógrada, la citología urinaria selectiva, la CT o la MRI. Si se usa un ureterorrenoscopio pequeño sin un canal de trabajo para un procedimiento diagnóstico, no puede obtenerse una biopsia de una lesión. Si la ureterorrenoscopia se realiza para evaluación de hematuria de las vías superiores, la fuente de la hemorragia puede identificarse en contadas ocasiones durante la hematuria macroscópica, debido a la irrigación limitada a través de los ureterorrenoscopios, lo que produce visibilidad deficiente. Si la orina se ha limpiado, las posibilidades de identificación de una lesión que no puede detectarse en estudios radiográficos también son pequeñas.

▶ Cálculos ureterales

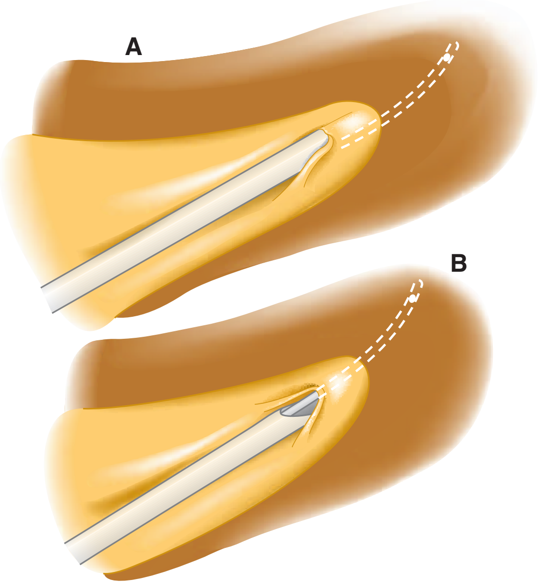
La ureterorrenoscopia se realiza con más frecuencia para tratamiento de cálculos ureterales, aunque >90% de éstos pueden tratarse mediante ESWL *in situ* o después de la recolocación del cálculo ureteral en la pelvis renal empleando una sonda ureteral (procedimientos de empuje o retroceso). En relación con las indicaciones restantes para tratamiento de cálculos ureterales, la ureterorrenoscopia se emplea para extracción de cálculos, reubicación de cálculos en la pelvis renal para ESWL posterior y desintegración de cálculos intraureterales. La experiencia creciente en técnicas ureteroscópicas generales y el uso de instrumentos de calibre más pequeño han hecho el procedimiento practicable y seguro en la población pediátrica, sin evidencia de disminución de la función renal, el crecimiento renal, o ambos, o el inicio de reflejo vesicoureteral después del procedimiento.

Para extracción de un cálculo ureteral distal que no responde a ESWL, el método más útil es el de ureterorrenoscopio rígido corto y fórceps de caimán o canasta de Dormia. Los índices de limpieza ureteroscópica para los cálculos ureterales



▲ **Figura 8.14.** Dilatación ureteral mediante sonda con globo antes de la escisión ureterorrenoscópica de un cálculo ureteral distal (*flecha*).

distales son de casi 93 a 100%. Los cálculos ureterales proximales impactados que no respondieron a ESWL *in situ* y no pudo movilizarse con la sonda ureteral por lo general puede recolocarse en la pelvis renal bajo visualización directa para ESWL posterior empleando un ureterorrenoscopio semirrígido pequeño o rígido. Si los cálculos son demasiado grandes o están impactados, la litotripsia intraureteral para la desintegración de cálculos puede volverse necesaria. La instrumentación ureteroscópica en el uréter superior y la necesidad de pasar y retirar el ureteroscopio varias veces para extraer fragmentos de cálculos presenta un riesgo mayor de lesión al uréter. Por tanto, en manos habilidosas, los índices de limpieza de cálculos ureterales proximales van de 82 a 87%. La "vaina de acceso ureteral" se ha desarrollado para facilitar la nueva entrada ureteral y para permitir varias reinserciones del ureterorrenoscopio en las vías urinarias superiores, mientras que se reduce el traumatismo al uréter distal. La vaina introductora está disponible en tamaño de 12 a 16 F. El mejor drenado de líquido de irrigación de la vaina introductora permite que la endoscopia se realice con velocidades de flujo de irrigación mayores, mejorando de este modo la visualización de las vías urinarias superiores mientras se mantienen bajas las presiones intrapélvicas (< 40 cm). También se supone que el uso de una vaina introductora disminuye el desgaste en el ureteroscopio y reduce el tiempo de operación. Sin embargo, aún existe controversia relacionada con un riesgo posible de lesión ureteral a partir de la colocación de la vaina de trabajo que produce índices de estenosis ureteral de 1.4%, que, sin embargo, aún están en el rango de las series modernas de ureteroscopia flexible sin la vaina introductora.



▲ **Figura 8.15.** Ureterorrenoscopia. ***A:*** el avance recto del instrumento sobre una sonda ureteral delgada o un alambre guía puede capturar la mucosa del orificio. ***B:*** con rotación de arriba hacia abajo de 180° del instrumento, la sonda ureteral mantiene el orificio abierto como una tienda.

Para evitar el retroceso de cálculos o fragmentos en la pelvis renal durante la litotripsia, puede usarse una canasta de alambre 3 F para mantener el cálculo durante la desintegración o una sonda con globo 3 F puede pasarla a lo largo del cálculo y bloquearse en sentido proximal. El cono para cálculos Dretler (Microvasive; Boston Scientific, Natick, MA) es un dispositivo de nitinol que aplica el mismo principio. Puede enrollarse en sentido proximal al cálculo, evitando la migración ureteral hacia arriba de fragmentos del cálculo durante la litotripsia y facilitando la recuperación de fragmentos después de la desintegración correcta. Las sondas ecográficas permiten la desintegración segura de cálculos bajo succión continua, pero no son efectivas como las sondas electrohidráulicas y las láser y sólo pueden usarse a través de ureterorrenoscopios. Las sondas neumáticas son más delgadas, muy efectivas y requieren equipo económico, pero sólo pueden usarse a través de ureterorrenoscopios rígidos y semirrígidos. Las sondas electrohidráulicas y láser pueden usarse a través de ureterorrenoscopios rígidos o flexibles. Las sondas láser para litotripsia intraureteral tienen el diámetro más pequeño (< 1 F) y no dañan la mucosa del uréter si se usan bajo visualización directa. Se dispone de varios láseres pulsados como el de holmio: YAG, el pulsado con tinta y el de Alexandrita para litotripsia intraureteral. El láser de holmio: YAG se usa de manera más amplia para litotripsia ureteroscópica, debido a su elevada eficiencia. Puede desintegrar con éxito cálculos de cualquier composición con índices de fragmentación que se acercan a 100%. Más aún, puede usarse para coagular, realizar ablación y hacer incisiones en tejidos. Las sondas láser son flexibles y pueden tener hasta 200 μm de diámetro central, de modo que no pueden pasarse con facilidad a través de ureteroscopios flexibles sin impedir la deflexión de la punta y, por tanto, maximizar su durabilidad. Las electrohidráulicas, que están disponibles en tamaño de 1.6 a 5 F, requieren equipo menos costoso, pero se corre el riesgo de provocar daño ureteral si se le usa de manera inapropiada. La combinación de ureteroscopia flexible con herramientas auxiliares no traumáticas, como las canastas sin punta de nitinol y las fibras láser de holmio delgadas (200 μm), permite el tratamiento ureteroscópico de los cálculos renales cuando la ESWL o el tratamiento percutáneo no es una opción o ha fallado. Se ha reportado un índice de éxito de 79 a 90% para el tratamiento de cálculos del polo inferior mediante ureteroscopia. Sin embargo, el éxito depende en gran medida de la cantidad de cálculos y el tamaño de éstos, y tal vez se necesiten varios procedimientos. Si ocurre perforación ureteral como complicación de la instrumentación intraureteral, la inclusión ureteral de una endoprótesis de 6 a 8 F doble J durante dos a seis semanas suele permitir la curación sin secuelas. La endoprótesis debe usarse por unos días aun después de ureterorrenoscopia no complicada, para evitar el dolor de la estasia urinaria debido al edema del uréter entre paredes después de la instrumentación. Si hay perforación ureteral y se ha colocado una endoprótesis, la vejiga debe estar bajo drenado continuo por unos días empleando una sonda de Foley transuretral o una sonda de cistostomía suprapúbica para evitar la formación de urinoma a partir del reflejo vesicoureteral a través de la endoprótesis en doble J.

Estenosis ureteropélvica

La endopielotomía ureteroscópica de obstrucción de la UPJ es factible con bisturí quirúrgico, electrocauterización o láser de holmio. Los índices de éxito se encuentran entre 73 y 90% en diferentes series. Sin embargo, tal vez se requiera la posterior dilatación repetida con globo de la UPJ en 10% de los casos y en 3% puede requerirse incisión repetida. Por lo menos 10% de recurrencias se tratan mediante cirugía laparoscópica abierta. Por tanto, las ventajas de este procedimiento con invasión mínima, como tiempo de hospitalización y convalecencia reducida, se logran a costa de resultados más deficientes comparados con pieloplastia abierta o laparoscópica. Además, el riesgo de complicaciones de la ureteroscopia, que van de 1 a 15%, como perforación ureteral, estenosis, pasaje falso, avulsión ureteral, hemorragia y septicemia deben ponderarse contra los posibles beneficios.

En años recientes, la endopielotomía Acucise ha ganado cada vez mayor atención como un tratamiento alterno de la obstrucción de la UPJ y otras estenosis ureterales posteriores a la cirugía, en pacientes seleccionados. Se trata de un método simple y con invasión mínima que puede realizarse en un entorno ambulatorio, pero que depende de la guía fluoroscópica más que de la ureteroscópica visual. El dispositivo permite combinar dilatación con globo e incisión mediante electrocauterización en un paso. Los índices generales de éxito para UPJ se encuentran entre 76 y 81%, y se han reportado resultados aún mejores en obstrucción de UPJ secundaria. Los pronosticadores de falla del tratamiento de UPJ son una longitud de estenosis >2 cm, <20% de función renal dividida, la presencia de vasos cruzados anteriores o posteriores, e hidronefrosis masiva.

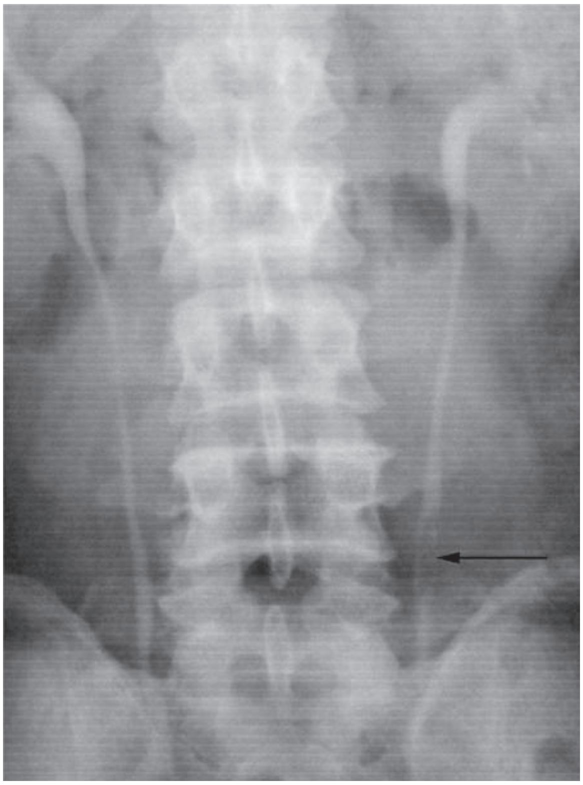
Estenosis ureterales

A la incisión con bisturí quirúrgico, electrocauterio o láser de una estenosis en la grasa periureteral debe seguírsele con la inclusión de endoprótesis en el uréter durante cuatro a seis semanas, de acuerdo con el principio de Davis de la ureterotomía intubada. El uso durante la intervención de una sonda ecográfica endoscópica puede proporcionar información importante acerca de la ubicación exacta de la estenosis y su relación con estructuras adyacentes y, por tanto, ayudar a dirigir la incisión.

Los mejores resultados se obtienen en estenosis ureterales que son una complicación de la cirugía para trastornos benignos, si el tratamiento se establece en una etapa temprana. Las estenosis ureterales proximales y distales responden mejor a la endoureterotomía que las que se encuentran en la parte ureteral media. Sin embargo, aún quedan por determinarse los resultados a largo plazo de esta técnica en comparación con la reparación mediante cirugía abierta. Las estenosis perdurables o las debidas a compresión ureteral externa, daño por radiación o necrosis ureteral isquémica después de cirugía no se tratan de manera satisfactoria por ureterotomía interna. El tratamiento Acucise de la estenosis ureteral debe reservarse para estenosis cortas (< 1.5 cm) en un riñón con buen funcionamiento.

Tumores ureterales

La electrorresección endoscópica y la coagulación con láser de tumores ureterales son las variantes ureterorrenoscópicas del tratamiento endoscópico percutáneo de tumores de la pelvis renal (consúltense las secciones “Instrumentación endoscópica intrarrenal” y “Tumor de la pelvis renal”). El tratamiento endoscópico de tumores uroteliales de las vías urinarias superiores con intención curativa aún está confinado a pequeños tumores de bajo grado o estadificación baja en un riñón único, enfermedad bilateral o insuficiencia renal crónica. La ureterorrenoscopia de seguimiento permite la vigilancia de pacientes después de tratamiento para preservar órganos y biopsia simultánea, si es necesaria. Aunque es raro, el fibroepitelioma benigno del uréter (figura 8.16) se trata de manera suficiente con técnicas ureterorrenoscópicas. Las mismas precauciones y limitaciones aplican al tratamiento endoscópico del cáncer urotelial del uréter, como se enumeró antes para el tratamiento endoscópico percutáneo de los tumores de pelvis renal.



▲ **Figura 8.16.** Pielograma intravenoso que revela un fibroepitelioma en el uréter de la parte media izquierda (*flecha*) sin obstrucción urinaria.

BIBLIOGRAFÍA

Colocación de sonda percutánea

Dyer RB *et al.*: Update on interventional uroradiology. Urol Clin North Am 1997; 24:623.

Gofrit ON *et al.*: Lateral decubitus position for percutaneous nephrolithotripsy in the morbidly obese or kyphotic patient. J Endourol 2002; 166):383.

Goodwin WE *et al.*: Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis. JAMA 1955; 157:891.

Kaye KW, Goldberg ME: Applied anatomy of the kidney and ureter. Urol Clin North Am 1982; 9:3.

Lau MWM *et al.*: Urinary tract obstruction and nephrostomy drainage in pelvic malignant disease. Br J Urol 1995; 76:565.

Pedersen JF: Percutaneous nephrostomy guided by ultrasound. J Urol 1974; 112:157.

See WA: Continuous antegrade infusion of Adriamycin as adjuvant therapy for upper tract urothelial malignancies. Urology 2000; 562):216.

Seldinger SI: Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. Acta Radiol 1953; 39:368.

Smith AD, Badlani GH: Special use of retrograde percutaneous nephrostomy in endourology. J Endourol 1987; 1:23.

Tekin MI *et al.*: Practical approach to terminate urinary extravasation: Percutaneous fistula tract embolization with *N*-butyl cyanoacrylate in a case with partial nephrectomy. Tech Urol 2001; 71):67.

Thüroff JW, Alken P: Ultrasound for renal puncture and fluoroscopy for tract dilatation and catheter placement: A combined approach. Endourology 1987; 2:1.

Thüroff JW, Becht E: Urologist's ultrasound. In: Lytton B *et al.* (eds) Advances in Urology, Vol. 1. Year Book Medical Publishers, 1988.

Pielografía anterógrada y estudios de presión/perfusión

Ahlawat R, Basarge N: Objective evaluation of the outcome of endopyelotomy using Whitaker's test and diuretic renography. Br J Urol 1995; 76:686.

Jones A *et al.*: Compliance studies, pressure flow measurements and renal function assessment in patients with upper urinary tract dilatation. J Urol 1987; 138:571.

Kashi SH *et al.*: Does the Whitaker test add to antegrade pyelography in the investigation of collecting system dilatation in renal allografts? Br J Radiol 1993; 66:877.

Pagne S, Ramsay J: The effect of double-J-stents on renal pelvic dynamics in the pig. J Urol 1988; 140:637.

Whitaker RH: Methods of assessing obstruction in dilated ureters. Br J Urol 1973; 45:15.

Whitaker RH, Buxton-Thomas MS: A comparison of pressure flow studies and renography in equivocal upper urinary tract obstruction. J Urol 1984; 131:446.

Woodburg P *et al.*: Constant pressure perfusion: A method to determine obstruction in the upper urinary tract. J Urol 1989; 142:632.

Tratamiento percutáneo de cálculos renales

Albala DM *et al.*: Lower pole I: A prospective randomized trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy for lower pole nephrolithiasis: Initial results. J Urol 2001; 1666):2072.

Alken P *et al.*: Percutaneous nephrolithotomy: A routine procedure? Br J Urol 1983; 51(Suppl):1.

Calvert RC, Burgess NA: Urolithiasis and obesity: Metabolic and technical considerations. Curr Opin Urol 2005; 152):113.

Cato AR, Tulloch AGS: Hypermagnesemia in a uremic patient during renal pelvis irrigation with Renacidin. J Urol 1974; 111:313.

Chatham JR *et al.*: Effect of percutaneous nephrolithotomy on differential renal function as measured by mercaptoacetyl triglycine nuclear renography. Urology 2002; 594):522, discussion 525.

Desai MR *et al.*: A prospective randomized comparison of type of nephrostomy drainage following percutaneous nephrostolithotomy: Large bore versus small bore versus tubeless. J Urol 2004; 1722):565.

el-Damanhoury H *et al.*: Surgical aspects of urolithiasis in children. Pediatr Nephrol 1991; 5:339.

Feng MI *et al.*: Prospective randomized study of various techniques of percutaneous nephrolithotomy. Urology 2001; 583):345.

Fernström I, Johansson B: Percutaneous pyelolithotomy: A new extraction technique. Scand J Urol Nephrol 1976; 10:257.

Heimbach D *et al.*: Percutaneous chemolysis: An important tool in the treatment of urolithiasis. Int Urol Nephrol 1998; 306):655.

Holman E *et al.*: Simultaneous bilateral compared with unilateral percutaneous nephrolithotomy. BJU Int 2002; 894):334.

Jou YC *et al.*: Nephrostomy tube-free percutaneous nephrolithotomy for patients with large stones and Staghorn stones. Urology 2006; 671):30.

Lahme S *et al.*: Minimally invasive PCNL in patients with renal pelvic and calyceal stones. Eur Urol 2001; 406):619.

Limb J, Bellman GC: Tubeless percutaneous renal surgery: Review of first 112 patients. Urology 2002; 594):527, discussion 531.

Minon Cifuentes J *et al.*: Percutaneous nephrolithotomy in transplanted kidney. Urology 1991; 38:232.

Osman M *et al.*: Percutaneous nephrolithotomy with ultrasonography-guided renal access: Experience from over 300 cases. BJU Int 2005; 966):875.

Pathak AS, Bellman GC: One-step percutaneous nephrolithotomy sheath versus standard two-step technique. Urology 2005; 665):953.

Ramakumar S, Segura JW: Renal calculi: Percutaneous management [review]. Urol Clin North Am 2000; 274):617.

Rao PN *et al.*: Prediction of septicemia following endourological manipulation for stones in the upper urinary tract. J Urol 1991; 146:955.

Schwartz BF, Stoller M: Percutaneous management of caliceal diverticula [review]. Urol Clin North Am 2000; 274):635.

Segura JW *et al.*: Percutaneous removal of kidney stones: Review of 1000 cases. J Urol 1985; 134:1077.

Segura JW: The role of percutaneous surgery in renal and ureteral stone removal. J Urol 1989; 141(Pt 2 of 2):780.

Segura JW: Role of percutaneous procedures in the management of renal calculi. Urol Clin North Am 1990; 17:207.

Suby HI, Albright F: Dissolution of phosphatic urinary calculi by the retrograde introduction of citrate solution containing magnesium. N Engl J Med 1943; 228:81.

Thüroff JW, Alken P: Stones in caliceal diverticula: Removal by percutaneous nephrolithotomy. In: Jonas U *et al.* (eds) Endourology: New and Approved Techniques. Springer-Verlag, 1988.

Wong MY: An update on percutaneous nephrolithotomy in the management of urinary calculi [review]. Curr Opin Urol 2001; 114):367.

Cirugía endoscópica percutánea

American Urological Association: Guideline for Management of the Clinical Stage 1 Renal Mass. Available at: http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/renalmass09.pdf. Accessed: September 22, 2009.

Aron M, Gill IS: Renal tumor ablation. Curr Opin Urol 2005; 155):298.

Aslan P, Preminger GM: Retrograde balloon cautery incision of ureteropelvic junction obstruction. Urol Clin North Am 1998; 25:295.

Berger A *et al.*: Cryoablation for renal tumors: current status. Curr Opin Urol 2009; 19:138.

Bernardo NO, Smith AD: Percutaneous endopyelotomy. Urology 2000; 56:322.

Chow WH *et al.*: Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA 1999; 281(17):1628.

Danuser H *et al.*: Endopyelotomy for primary ureteropelvic junction obstruction: Risk factors determine the success rate. J Urol 1998; 1591):56.

Danuser H *et al.*: Influence of stent size on the success of antegrade endopyelotomy for primary ureteropelvic junction obstruction: Results of 2 consecutive series. J Urol 2001; 1663):902.

Davis DM: Intubated ureterotomy: A new operation for ureteral and ureteropelvic strictures. Surg Gynecol Obstet 1943; 76:513.

Delakas D *et al.*: Long-term results after percutaneous minimally invasive procedure treatment of symptomatic simple renal cysts. Int Urol Nephrol 2001; 323):321.

Delvecchio FC *et al.*: Combined antegrade and retrograde endoscopic approach for the management of urinary diversion-associated pathology. J Endourol 2000; 143):251.

Figenshau RS, Clayman RV: Endourologic options for management of ureteropelvic junction obstruction in the pediatric patient. Urol Clin North Am 1998; 25:199.

Gill IS: Renal cryotherapy: Pro. Urology 2005; 653):415.

Gill IS, *et al.*: Renal cryoablation: Outcome at 3 years. J Urol 2005; 1736): 1903.

Goldfischer ER, Smith AD: Endopyelotomy revisited. Urology 1998; 51:855.

Hauser S, Studer UE: Therapy of carcinoma of the kidney pelvis. Urologe A 2001; 406):452.

Hibi H *et al.*: Retrograde ureteroscopic endopyelotomy using the holmium:YAG laser. Int J Urol 2002; 92):77.

Hulbert JC *et al.*: Percutaneous intrarenal marsupialization of a perirenal cystic collection: Endocystolysis. J Urol 1988; 139:1039.

Hvarness H *et al.*: Long-term remission of transitional cell carcinoma after Bacillus Calmette-Guérin instillation in the renal pelvis. J Urol 2001; 1665):1829.

Jabbour ME *et al.*: Percutaneous management of grade II upper urinary tract transitional cell carcinoma: The long-term outcome. J Urol 2000; 163:1105.

Kapoor R *et al.*: Endopyelotomy in poorly functioning kidney: Is it worthwhile? J Endourol 2001; 157):725.

Kumar R *et al.*: Optimum duration of splinting after endopyelotomy. J Endourol 1999; 132):89.

Kunkle DA *et al.*: Excise, ablate or observe: The small renal mass dilemma—A meta-analysis and review. J Urol 2008; 179:1227.

McAchran SE *et al.*: Radiofrequency ablation of renal tumors: Past, present, and future. Urology 2005; 66(5A):15.

Meretyk I *et al.*: Endopyelotomy: Comparison of ureteroscopic retrograde and antegrade percutaneous techniques. J Urol 1992; 148:775.

Nakada SY *et al.*: Retrospective analysis of the effect of crossing vessels on successful retrograde endopyelotomy outcomes using spiral computerized tomography angiography. J Urol 1998; 159:62.

Okubo K *et al.*: Intrarenal bacillus Calmette-Guérin therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract: Long-term follow-up and natural course in cases of failure. BJU Int 2001; 884):343.

Potter SR *et al.*: Percutaneous endoscopic management of urothelial tumors of the renal pelvis. Urology 2001; 583):457.

Rosdy E: Percutaneous transrenal ureteroneocystostomy. J Endourol 1999; 135):369.

Savage SJ, Streem SB: Simplified approach to percutaneous endopyelotomy. Urology 2000; 56:848.

Schenkman EM, Terry WF: Comparison of percutaneous endopyelotomy with open pyeloplasty for pediatric ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1998; 159:1013.

Schwartz BF *et al.*: Treatment of refractory kidney transplant ureteral strictures using balloon cautery endoureterotomy. Urology 2001; 584):536.

Segura JW: Antegrade endopyelotomy. Urol Clin North Am 1998; 25:311.

Shalhav AL *et al.*: Adult endopyelotomy: Impact of etiology and antegrade versus retrograde approach on outcome. J Urol 1998; 160:685.

Shalhav AL *et al.*: Endopyelotomy for high-insertion ureteropelvic junction obstruction [review]. J Endourol 1998; 122):127.

Sterrett SP *et al.*: Renal thermal ablative therapy. Urol Clin North Am 2008; 35:397

Streem SB: Percutaneous endopyelotomy [review]. Urol Clin North Am 2000; 274):685, ix.

Van Cangh PJ, Nesa S: Endopyelotomy. Urol Clin North Am 1998; 25:281.

Watterson JD *et al.*: Holmium:YAG laser endoureterotomy for ureterointestinal strictures. J Urol 2002; 1674):1692.

Weizer AZ *et al.*: Complications after percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors. Urology 2005; 666):1176.

Wolf JS: Retrograde Acucise endopyelotomy. Urology 1998; 51:859.

Yohannes P, Smith AD: The endourological management of complications associated with horseshoe kidney. J Urol 2002; 1681):5.

Aspiración y biopsia percutánea

Bodner L *et al.*: The role of interventional radiology in the management of intra- and extra-peritoneal leakage in patients who have undergone continent urinary diversion. Cardiovasc Intervent Radiol 1997; 20:274.

Bush WH Jr *et al.*: Needle tract seeding of renal cell carcinoma. AJR Am J Roentgenol 1977; 129:725.

Coptcoat MJ *et al.*: Endoscopic tissue liquidization and surgical aspiration. J Endourol 1988; 2:321.

De Dominicis C *et al.*: Percutaneous sclerotization of simple renal cysts with 95% ethanol followed by 24-48 h drainage with nephrostomy tube. Urol Int 2001; 661):18.

Diaz-Buxo JA, Donadio JV Jr: Complications of percutaneous renal biopsy: An analysis of 1,000 consecutive biopsies. Clin Nephrol 1975; 4:223.

Ferrucci JT *et al.*: Malignant seeding of the tract after thin-needle aspiration biopsy. Radiology 1979; 130:345.

Gibbons RP *et al.*: Needle tract seeding following aspiration of renal cell carcinoma. J Urol 1977; 118:865.

Hara I *et al.*: Role of percutaneous image-guided biopsy in the evaluation of renal masses. Urol Int 2001; 673):199.

Michael JM *et al.*: Angiomyolipoma of the renal sinus: Diagnosis by percutaneous biopsy. Urology 2000; 552):286.

Sadi MV *et al.*: Percutaneous drainage of retroperitoneal abscesses. J Endourol 1988; 2:293.

Stiles KP *et al.*: The impact of bleeding times on major complication rates after percutaneous real-time ultrasound-guided renal biopsies. J Nephrol 2001; 144):275.

Wehle MJ, Grabstald H: Contraindications to needle aspiration of a solid renal mass: Tumor dissemination by renal needle aspiration. J Urol 1986; 136:446.

Uso de canastas para cálculos, ureterorrenoscopia

Abrahams HM, Stoller ML: The argument against the routine use of ureteral access sheaths. Urol Clin North Am 2004; 311):83.

Al-Awadi KA *et al.*: Steinstrasse: A comparison of incidence with and without 'J' stenting and the effect of 'J' stenting on subsequent management. BJU Int 1999; 84:618.

Bagley DH: Ureteroscopic surgery: Changing times and perspectives. Urol Clin North Am 2004; 311):1.

Borboroglu PC *et al.*: Ureteral stenting after ureteroscopy for distal ureteral calculi: A multi-institutional prospective randomized controlled study assessing pain, outcomes and complications. J Urol 2001; 1665):1651.

Busby JE, Low RK: Ureteroscopic treatment of renal calculi. Urol Clin North Am 2004; 311):89.

Chen CL, Bagley DH: Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients with normal contralateral kidneys. J Urol 2000; 164:1173.

Conlin MJ *et al.*: Ureteroscopy, development and instrumentation. Urol Clin North Am 1997; 24:25.

Delvecchio FC *et al.*: Assessment of stricture formation with the ureteral access sheath. Urology 2003; 613):518.

Denstedt JD *et al.*: A prospective randomized controlled trial comparing nonstented versus stented ureteroscopic lithotripsy. J Urol 2001; 1655):1419.

Dourmashkin RL: Cystoscopic treatment of stones in the ureter with special reference to large calculi: Based on a study of 1550 cases. J Urol 1945; 54:245.

Dretler SP: Clinical experience with electromechanical impactor. J Urol 1993; 150:1402.

Dretler SP: The stone cone: A new generation of basketry. J Urol 2001; 1655):1593.

El-Anany FG *et al.*: Retrograde ureteropyeloscopic holmium laser lithotripsy for large renal calculi. BJU Int 2001; 88(9):850.

Gettman MT, Segura JW: Management of ureteric stones: Issues and controversies. BJU Int 2005; 95(Suppl 2):85.

Goldfischer ER, Gerber GS: Endoscopic management of ureteral strictures. J Urol 1997; 157:770.

Grasso M *et al.*: Ureteropyeloscopic diagnosis and treatment of upper urinary tract urothelial malignancies. Urology 1999; 54:240.

Grasso M, Ficazzola M: Retrograde ureteropyeloscopy for lower pole caliceal calculi. J Urol 1999; 162(11):1904.

Hafner C *et al.*: Evidence for oligoclonality and tumor spread by intraluminal seeding in multifocal urothelial carcinomas of the upper and lower urinary tract. Oncogene 2001; 20(35):4910.

Hara I *et al.*: Usefulness of ureteropyeloscopy for diagnosis of upper urinary tract tumors. J Endourol 2001; 156):601.

Hollenbeck BK *et al.*: Flexible ureteroscopy in conjunction with in situ lithotripsy for lower pole calculi. Urology 2001; 586):859.

Hosking DH *et al.*: Is stenting following ureteroscopy for removal of distal ureteral calculi necessary? J Urol 1999; 1611):48.

Krambeck AE *et al.*: The evolution of ureteroscopy: A modern single-institution series. Mayo Clin Proc 2006; 814):468.

Kourambas J *et al.*: Dose a ureteral access sheath facilitate ureteroscopy? J Urol 2001; 1653):789.

Lam JS, Gupta M: Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma. Urol Clin North Am 2004; 311):115.

Larizgoitia I, Pons JMV: A systematic review of the clinical efficacy and effectiveness of the holmium:YAG laser in urology. BJU Int 1999; 84:1.

Lechevallier E *et al.*: Retrograde Acucise endopyelotomy: Long term results. J Endourol 1999; 13:575.

Mendez-Torres FR *et al.*: Retrograde ureteroscopic endopyelotomy. Urol Clin North Am 2004; 311):99.

Nakada SY *et al.*: Long-term outcome of flexible ureterorenoscopy in the diagnosis and treatment of lateralizing essential hematuria. J Urol 1997; 157:776.

Nakada SY: Acucise endopyelotomy. Urology 2000; 552):277.

Netto NR *et al.*: Ureteroscopic stone removal in the distal ureter. Why change? J Urol 1997; 157:2081.

Patel RC, Newman RC: Ureteroscopic management of ureteral and ureteroenteral strictures. Urol Clin North Am 2004; 311):107.

Richter F *et al.*: Endourologic management of benign ureteral strictures with and without compromised vascular supply. Urology 2000; 55:652.

Schuster TG *et al.*: Ureteroscopy for the treatment of urolithiasis in children. J Urol 2002; 1674):1813.

Seseke F *et al.*: Treatment of iatrogenic postoperative ureteral strictures with Acucise endoureterotomy. Eur Urol 2002; 424):370.

Singal RK, Denstedt JD: Contemporary management of ureteral stones. Urol Clin North Am 1997; 24:59.

Sofer M *et al.*: Holmium:YAG laser lithotripsy for upper urinary tract calculi in 598 patients. J Urol 2002; 167:31.

Thomas R *et al.*: Safety and efficacy of pediatric ureteroscopy for management of calculous disease. J Urol 1993; 149:1082.

Vanlangendonck R, Landman J: Ureteral access strategies: pro-access sheath. Urol Clin North Am 2004; 311):71.

Zheng W, Denstedt JD: Intracorporeal lithotripsy: Update on technology. Urol Clin North Am 2000; 27:301.

9

Cirugía laparoscópica

J. Stuart Wolf, Jr., MD, FACS; Marshall L. Stoller, MD

La laparoscopia juega un papel prominente en la urología. Los residentes actuales terminan su entrenamiento con una exposición considerable a sus técnicas, y una gran cantidad de cursos educan a los médicos que ya están en la práctica. Las opciones a la laparoscopia estándar, incluida la ayuda manual y la asistencia robótica, mejoran más las posibilidades.

FISIOLOGÍA DE LA LAPAROSCOPIA

La laparoscopia con neumoperitoneo expone al paciente a desafíos fisiológicos que difieren de los de la cirugía abierta, pero pueden superarse con éxito si se tiene una preparación y una conciencia adecuada (Ost, *et al.*, 2005).

Fisiología: cardiovascular

A medida que aumenta la presión intraabdominal también lo hace el neumoperitoneo, la resistencia vascular sistémica aumenta y disminuye el retorno venoso. Un pequeño aumento en la presión intraabdominal incrementa el retorno venoso y el gasto cardiaco. A medida que la presión intraabdominal crece, el aumento en la resistencia excede el incremento en la presión, y el retorno venoso y el gasto cardiaco caen (figura 9.1). Este punto de transición ocurre a una presión intraabdominal inferior en el estado hipovolémico, comparado con el normovolémico. Dada la normovolemia, una presión intraabdominal de 15 mmHg se relaciona con una reducción tolerable del gasto cardiaco.

La absorción de dióxido de carbono insuflado (CO_2) tiene efectos cardioinhibidores directos, pero el CO_2 también estimula al sistema nervioso simpático. Si luego se desarrolla acidosis, también hay efectos parasimpáticos. La hipercapnia (exceso de CO_2 en la sangre) moderada produce un aumento en el gasto cardiaco y la presión arterial y una disminución en la resistencia vascular sistémica, que contrarresta el efecto de la presión intraabdominal.

En general, una presión intraabdominal de 15 mmHg y una hipercapnia moderada en pacientes sanos produce un estado hiperdinámico (aumento de la presión venosa central, la resistencia vascular sistémica, el ritmo cardiaco y la presión arterial) sin alteración significativa del gasto cardiaco (Junghans, *et al.*, 2005).

Complicaciones fisiológicas: cardiovasculares

Las complicaciones cardiovasculares de la laparoscopia son neumoperitoneo por tensión, arritmia cardiaca, sobrecarga de líquidos y trombosis venosa.

Cuando la presión intraabdominal es excesiva, por lo general >40 mmHg, el aumento excesivo de la resistencia vascular puede producir "neumoperitoneo por tensión". El retorno venoso, el gasto cardiaco y la presión arterial caen de manera precipitada. El estado del volumen debe optimizarse para evitar el neumoperitoneo por tensión a presiones inferiores. En general, la presión intraabdominal debe mantenerse debajo de 15 a 20 mmHg. La respuesta al "neumoperitoneo por tensión" debe ser la desinsuflación inmediata.

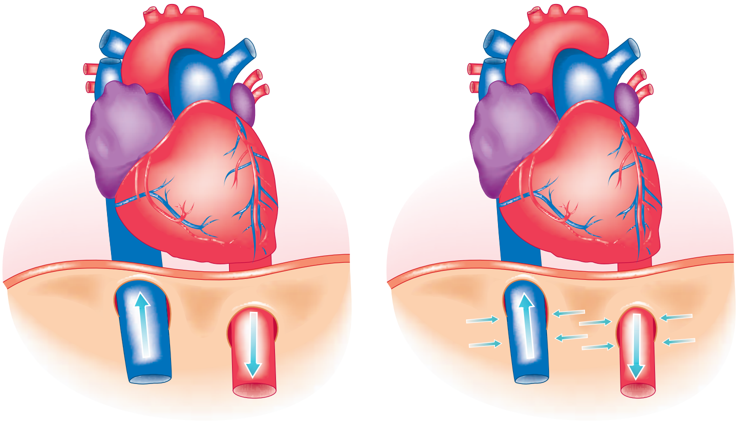
La taquicardia y las extrasístoles ventriculares debidas a la hipercapnia suelen ser benignas, pero las arritmias fatales pueden ocurrir con presión arterial de CO_2 ($PaCO_2$) parcial muy alta. La estimulación del vago por la distensión peritoneal puede producir bradiarritmias (Valentin, *et al.*, 2004).

Debido a que las pérdidas insensibles de líquido y la diuresis son menores durante la laparoscopia que durante la cirugía abierta, después de optimizar el estatus del volumen antes de la insuflación, debe limitarse la administración de líquido durante la operación a un reemplazo apropiado para la pérdida sanguínea más una velocidad de mantenimiento de 5 ml/kg/h para evitar la hipervolemia.

Debido a que el aumento de la presión abdominal durante la laparoscopia restringe el retorno venoso de las extremidades inferiores, los dispositivos de compresión secuencial pueden ser la mejor opción para la profilaxis de la trombosis venosa durante los procedimientos laparoscópicos mayores (Montgomery y Wolf, 2005).

Fisiología: pulmonar, acidobásica y relacionado con el insuflante

El aumento en el volumen intraabdominal eleva el diafragma, que reduce la capacidad y la distensibilidad pulmonar. El CO_2 insuflado se difunde en la circulación sanguínea. La cantidad de CO_2 absorbido durante la laparoscopia con



▲ **Figura 9.1.** Reducción del retorno venoso y el gasto cardiaco durante la laparoscopia. (Reproducida, con permiso, de Wolf JS Jr, Stoller ML: The physiología of laparoscopy: Basic principles, complications, and other considerations. J Urol 1994;152:294.)

CO_2 intraperitoneal a presiones típicas es equivalente a agregar 5 a 25% la producción de referencia de CO_2 en el cuerpo. El enfisema subcutáneo, la presión intraabdominal elevada, la insuflación extraperitoneal y la mayor duración de la insuflación incrementan el ritmo de absorción de CO_2.

Complicaciones fisiológicas: pulmonares, acidobásicas y relacionadas con el insuflante

Las complicaciones pulmonares, acidobásicas y relacionadazas con el insuflante de la laparoscopia son hipercapnia, acidosis, acumulación de gas extraperitoneal y embolia gaseosa venosa (VGE).

La hipercapnia moderada es estimulante, en general, pero si la $PaCO_2$ excede 60 mmHg, entonces predominan los efectos cardiodepresores que pueden ser letales. El aumento de la velocidad de ventilación y el volumen corriente elimina de manera adecuada el exceso de CO_2, en la mayoría de los pacientes. La $PaCO_2$ se estima de manera intraoperativa a partir de la presión parcial del CO_2 corriente final (P[et] CO_2) medido con capnómetro, que suele ser 3 a 5 mmHg menor que la $PaCO_2$ durante la anestesia general. En operaciones prolongadas o en pacientes con neumopatía, el gradiente se puede ensanchar de manera impredecible, y se debe obtener la concentración de gases en la sangre arterial para un monitorio exacto (Kim, 2008).

La absorción de CO_2 insuflado causa una acidosis respiratoria leve. Con presiones de insuflación de gas >20 mmHg, también puede desarrollarse acidosis metabólica, tal vez relacionada con ácidos retenidos de la reducción en la diuresis.

Los gases insuflados en la cavidad peritoneal pueden filtrarse en varios espacios extraperitoneales. El enfisema subcutáneo es el sitio más común de gas extraperitoneal. Aunque suele ser inocuo, aumenta el riesgo de hipercapnia (Saggar, *et al.*, 2008). El neumopericardio, el neumomediastino y el neumotórax pueden inhibir el llenado cardiaco, la excursión pulmonar, o ambos. Un neumotórax de CO_2 suele resolverse de manera espontánea, pero debe realizarse una toracotomía en caso de neumotórax sintomático (Msezane, *et al.*, 2007).

VGE es el paso de burbujas de gas a través del sistema venoso hacia las circulaciones cardiaca y pulmonar (Min, *et al.*, 2007). Cuando tiene significancia clínica, se impide la salida de sangre del corazón derecho, produciendo hipoxemia, hipercapnia y gasto cardiaco deprimido. Muchos VGE durante la laparoscopia han sido fatales. La VGE está indicada para hipoxemia, edema pulmonar, presión aumentada en las vías respiratorias, hipotensión, distensión venosa yugular, plétora facial, arritmias y un soplo de rueda de molino. El capnómetro registra una caída súbita en la P(et) CO_2 si el émbolo de CO_2 es grande. Se requiere una respuesta rápida, incluida la desinsuflación inmediata, la ventilación rápida con 100% de oxígeno, la inclinación marcada de la cabeza hacia abajo, con el lado derecho hacia arriba y maniobras de reanimación generales.

SELECCIÓN DEL MÉTODO LAPAROSCÓPICO

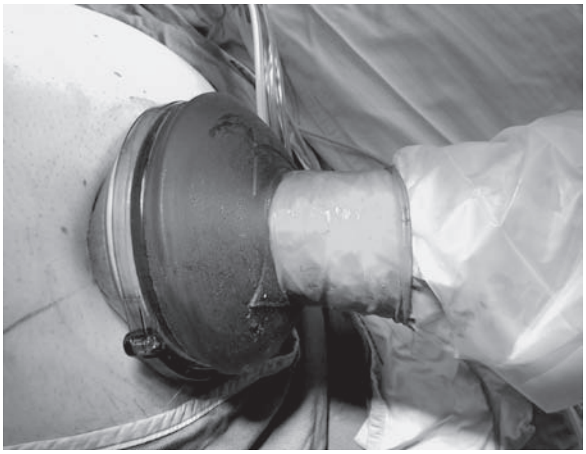
Hay varias alternativas a la cirugía laparoscópica. El acceso puede ser transperitoneal o retroperitoneal. Las opciones para la manipulación quirúrgica son laparoscopia estándar, ayuda manual y asistencia robótica. Se están desarrollando modificaciones adicionales, como microlaparoscopia, cirugía laparoendoscópica en un solo sitio (LESS) y cirugía endoscópica transluminal a través de orificios naturales (NOTES) (Kommu, *et al.*, 2009; Raman, *et al.*, 2008). Aquí sólo se describen las opciones más comunes.

Comparación entre las vías transperitoneal y retroperitoneal

La vía transperitoneal proporciona un espacio de trabajo amplio y permite visualización directa de la anatomía intraperitoneal familiar. Es la vía más común para los procedimientos. Sin embargo, el acceso transperitoneal puede ser difícil en pacientes que tienen una cirugía abdominal extensa. El método retroperitoneal permite acceso más fácil y rápido a las estructuras retroperitoneales y la evasión de órganos y adhesiones intraabdominales. La desventaja de la técnica retroperitoneal es el espacio de trabajo limitado. Las comparaciones de las dos vías para varios procedimientos no han demostrado una diferencia consistente en los tiempos de la operación, el costo, la longitud de la estancia o la convalecencia posterior a la cirugía (Desai, *et al.*, 2005). Por tanto, el método es dictado por la familiaridad del cirujano con el trastorno del paciente.

▶ Ayuda manual

La cirugía laparoscópica con ayuda manual (HALS) requiere la inserción de una mano a través de una incisión de 7 a 9 cm en el campo laparoscópico, mientras se mantiene el neumoperitoneo con un dispositivo de ayuda manual que emplea un mecanismo de compresión para fijarlo al abdomen y prevenir la fuga del neumoperitoneo alrededor de la mano intraabdominal (figura 9.2). Esta mano se usa para disección, identificación de tejidos, retracción y control de lesiones. Los beneficios de HALS son tiempos de operación más cortos que para procedimientos transperitoneales laparoscópicos estándar similares en muchas series, facilidad de aprendizaje por parte de cirujanos sin experiencia y mejor capacidad para manejar situaciones quirúrgicas difíciles. Además, la conversión de la laparoscopia estándar a la ayuda manual es una opción ante la conversión a la cirugía abierta. Entre las desventajas de HALS se incluyen problemas con el dispositivo (filtro del gas o interferencia con la colocación del puerto), tensión física en la mano, interferencia de la mano con el campo de operación y la creación de una incisión más grande (y tal vez complicaciones en la herida) que para el procedimiento laparoscópico estándar (Wolf, 2005). Cuantiosos estudios comparativos entre la laparoscopia estándar y la que tiene ayuda manual suelen mostrar una convalecencia similar (Silberstein y Parsons, 2009).



▲ **Figura 9.2.** Mano de cirujano dentro del Gelport. (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA.)

▶ Asistencia robótica

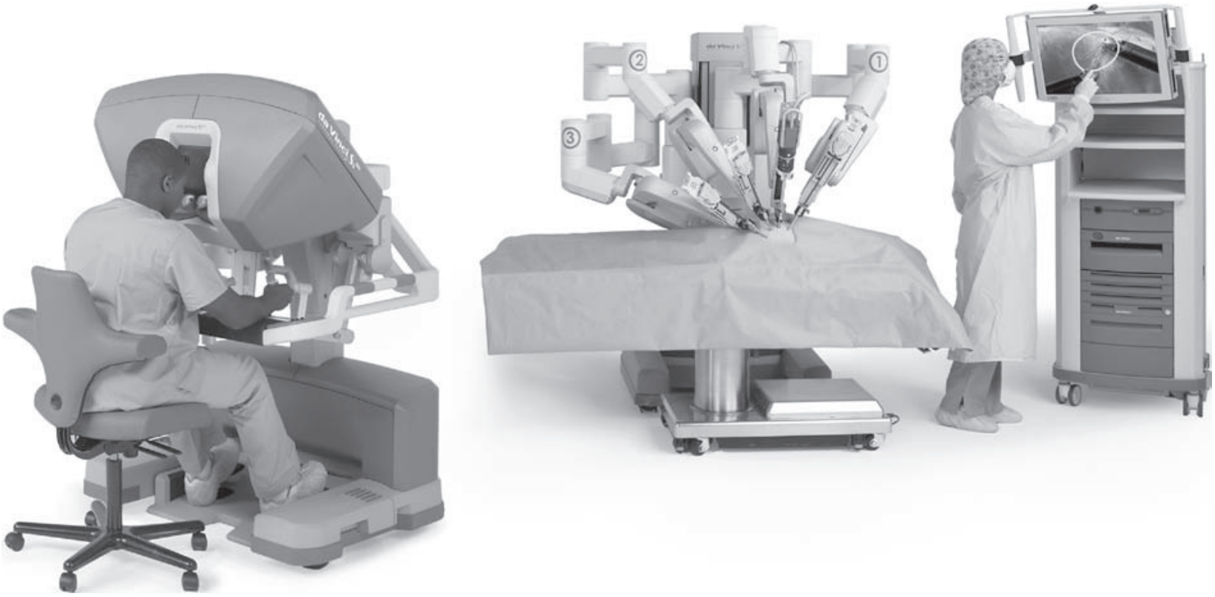
El robot para la cirugía laparoscópica (Da Vinci Surgical System; Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA) tiene una cámara tridimensional y brazos que son manejados por el cirujano sentado en la consola de control (figura 9.3). Ha alcanzado gran popularidad para la aplicación a prostatectomía y cistectomía radical, y se usa cada vez más también para cirugía renal. Las ventajas de la asistencia robótica son transferencia más fácil de habilidades de la cirugía abierta a la cirugía laparoscópica, puntas de instrumentos con varios grados de libertad y mejor ergonomía que la laparoscopia estándar. Entre las desventajas se incluye el costo del sistema y los accesorios y la necesidad de un ayudante capacitado al lado de la cama (Nelson, 2007).

INSTRUMENTACIÓN LAPAROSCÓPICA Y TÉCNICAS BÁSICAS

▶ Preparación preoperatoria

Aunque cualquier operación en un paciente obeso, con cirugía abdominal o anatomía anormal resulta difícil, la laparoscopia plantea más desafíos cuando existen estos factores que la cirugía abierta. Además, esta última puede ser favorecida desde el aspecto fisiológico sobre la laparoscopia en pacientes con fuerte enfermedad pulmonar o insuficiencia cardiaca congestiva. El paciente al que se le ofrece la laparoscopia debe recibir información completa de los riesgos y beneficios, de manera más apropiada en el contexto de una comparación con el espectro de riesgos y beneficios de la cirugía abierta correspondiente. Tal vez se necesite informar el paciente sobre la experiencia del cirujano con ese procedimiento laparoscópico en particular, y aconsejar la conversión a la cirugía abierta. En el caso de la cirugía laparoscópica transperitoneal sin resección intestinal, lo adecuado es la preparación del paciente con una dieta de líquidos claros y citrato de magnesio oral en el día previo a la operación. Para la cirugía retroperitoneoscópica, no es necesaria la preparación intestinal.

El carrito laparoscópico primario (consúltese más adelante) se coloca en oposición al cirujano. En el caso de un procedimiento abdominal superior o retroperitoneal, resulta útil la colocación de un monitor secundario para el personal de enfermería o para los ayudantes en el lado opuesto del paciente. Los quirófanos con soportes para equipo en el techo reducen al máximo el amontonamiento y el tiempo para organizar el equipo. Después de la inducción de la anestesia y la intubación endotraqueal, se inserta una sonda uretral y una sonda orogástrica. Para el caso de la cirugía pélvica, se coloca al paciente en posición supina (o, en algunos casos, de litotomía dorsal), con cinta en el tórax para asegurar la inclinación de Trendelenburg de la mesa. En el caso de procedimientos transperitoneales en el retroperitoneo, se coloca al paciente en posición de flanco parcial (45°), sin flexión de la mesa. En los procedimientos retroperitoneoscópicos directos se obtienen beneficios de la posición de flanco completo con la flexión de la mesa.



▲ **Figura 9.3.** Da Vinci Surgical System. (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA.)

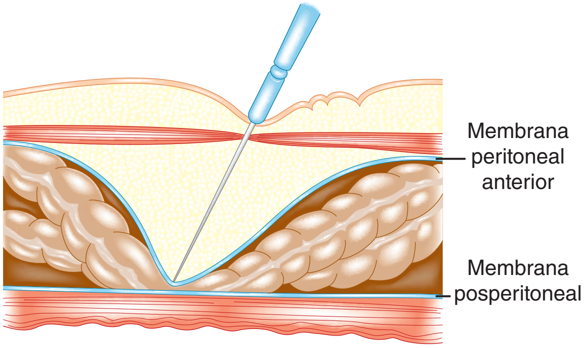
Acceso: obtención del neumoperitoneo

El acceso inicial suele obtenerse con las técnicas cerrada (aguja de Veress) o abierta (cánula de Hasson). Cualesquiera de ellas es aceptable, pero si la aguja de Veress es la primera opción, entonces también debe aprenderse la técnica abierta, porque en ocasiones la cerrada está contraindicada o falla.

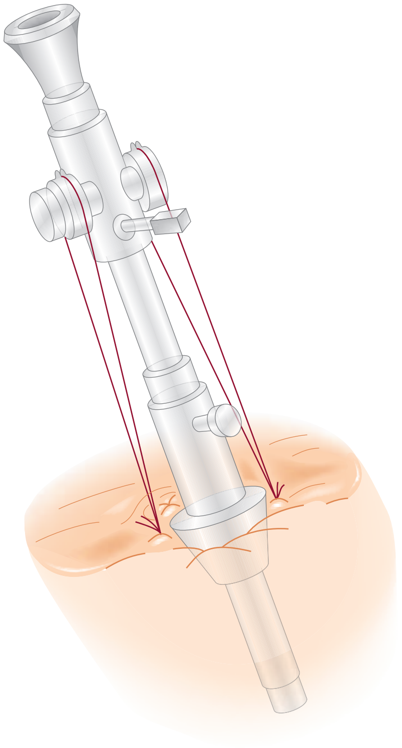
La aguja de Veress tiene un estilete cargado con un resorte que sólo se retrae bajo la presión del tejido firme (la fascia) para exponer la cánula afilada; una vez que la punta queda libre en el espacio intraperitoneal, el estilete salta hacia adelante y protege contra lesión visceral. La aguja suele colocarse en el lugar del primer puerto, aunque el sitio debe alejarse de cualquier incisión anterior (cirugía abdominal extensa o adhesiones densas sospechadas son contraindicaciones relativas para el uso de la aguja de Veress). La aguja se inserta casi perpendicular a la pared abdominal, inclinándose un poco hacia fuera de los vasos grandes de la línea media. Una excepción es cuando la aguja se está colocando en el ombligo de individuos delgados; en esta situación, se necesita un ángulo más agudo.

Después de insertar la aguja, se adjunta una jeringa de 10 cc medio llena con solución salina y se aspira hacia atrás. No debe haber gas o líquido aspirado. A continuación, se inyecta solución salina a través de la aguja y se intenta aspirar. El líquido debe fluir con facilidad y no regresar. Por último, la solución salina en el centro de la aguja de Veress debe gotear con rapidez en el abdomen. Estas maniobras permiten evaluar la posibilidad de que la punta de la aguja esté en una estructura con luz (intestinos, vasos sanguíneos, etc.), pero todo debe ser "normal" si la aguja es preperitoneal, que es la colocación errónea más común (figura 9.4). Esta posibilidad se evalúa con la prueba final, la "presión de apertura" a medida que se insufla gas. La presión no debe elevarse por arriba de 8 mmHg dentro de la primera mitad del litro de gas, o si lo hace, sólo debe ser de manera momentánea y corregirse de inmediato con un giro, el retiro ligero y la inclinación de la aguja hacia arriba (lo que libera la punta de la aguja de la grasa epiploica o mesentérica). Si se cumplen estas condiciones, entonces se continúa la insuflación; si no, se desconecta el tubo de insuflación, lo que permite que el gas escape, y se retira la aguja.

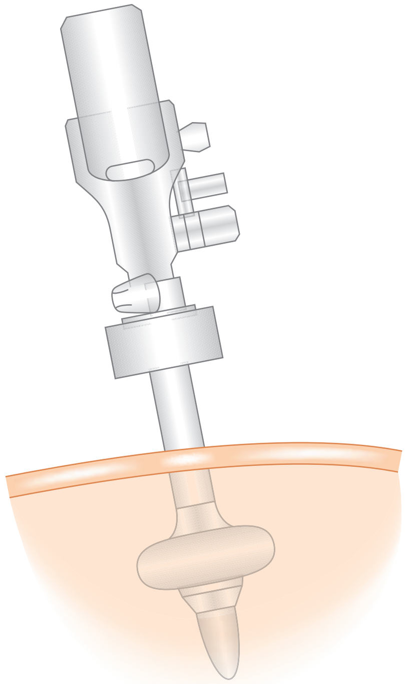
La técnica de Hasson consiste en la colocación de un puerto laparoscópico a través de una pequeña incisión bajo visión directa. Se hace una incisión de 1.5 a 3 cm debajo y hacia la membrana peritoneal. Se colocan suturas de apoyo y se inserta el puerto de Hasson (cánula de 10/12 que contiene un obturador romo, con una manga cónica ajustable, figura 9.5). Se unen las suturas a los brazos del dispositivo para asegurar la manga cónica dentro de la fascia. Un puerto alterno tiene un globo de retención que se insufla dentro del abdomen y se mantiene con firmeza contra la fascia mediante



▲ **Figura 9.4.** Ubicación preperitoneal de la punta de la aguja de Veress.



▲ **Figura 9.5.** Cánula de Hasson.



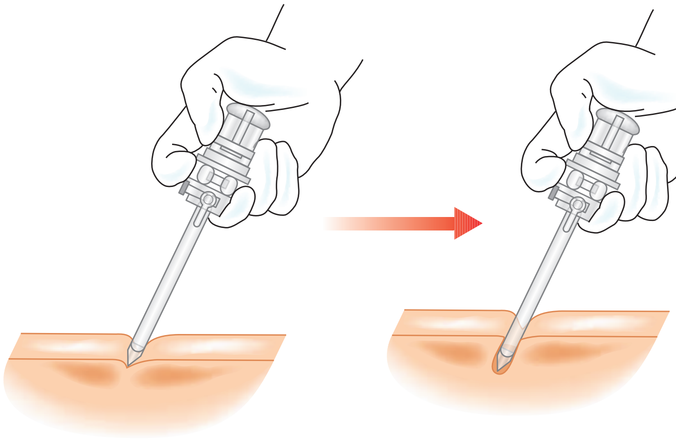
▲ **Figura 9.6.** Puerto de retención automática. (AutoSuture Co, Norwalk, CT.)

un anillo de retención ajustable (figura 9.6). Otra opción consiste en hacer una incisión más pequeña en la fascia y la membrana peritoneal e insertar un puerto romo que dilate la fascia en lugar de cortarla (consúltese más adelante). Por último, puede usarse un trócar de visualización (consúltese más adelante) sin insuflación previa.

▶ Acceso: colocación del puerto

El esquema general de la colocación del puerto consiste en rodear el sitio con la cantidad de instrumentos necesarios, colocados con la separación suficiente para que no haya una "pelea con espadas" en el abdomen, mientras el laparoscopio se sitúa de modo que pueda obtenerse un buen ángulo visual.

Se dispone de tamaños de puerto estándar que van de 5 a 12 mm. Se dispone de puertos acuscópicos (3 mm), además de anchos excesivos (18 y 30 mm) para uso especializado. Los puertos pueden ser desechables, reciclables o "recreables". El tercero contiene componentes reciclables y desechables. Los trócares dentro de los puertos pueden cortar o no. Los trócares desechables con filo están protegidos (figura 9.7). Algunos



▲ **Figura 9.7.** Inserción de puerto con punta afilada y protección. Una protección roma se mueve hacia adelante para proteger la hoja una vez que disminuye la resistencia. (AutoSuture Co, Norwalk, CT.)

trócares reciclables tienen puntas agudas no protegidas. Los puertos tipo Hasson emplean puntas romas. Son puertos con puntas de plástico claras (figura 9.8) que permiten la visualización con el laparoscopio a medida que el puerto se inserta. El sistema Step (AutoSuture, Norwalk, CT; figura 9.9) emplea una vaina expandible que se inserta con la aguja Veress. La aguja se retira y se usa un trócar de dilatación para insertar el puerto. Éste y otros puertos que dilatan o se atornillan en la fascia hacen un defecto en la fascia más pequeño y plantean menos riesgos de lesión que los puertos con punta afilada.

Si la aguja de Veress se ha usado para entrada abdominal, el siguiente paso consiste en colocar el primer puerto, que suele ser para el laparoscopio y que se inserta en el sitio de colocación de la aguja de Veress. Para evitar el retiro inadvertido del puerto durante el procedimiento, se ancla a la piel con sutura. Como opción, las vainas especiales pueden asegurar el puerto. Los puertos posteriores se colocan bajo control visual a través del laparoscopio.

Acceso: método extraperitoneal

Para cirugía retroperitoneoscópica del flanco, se hace una incisión a 2 cm de la punta de la costilla 12 hacia abajo, a

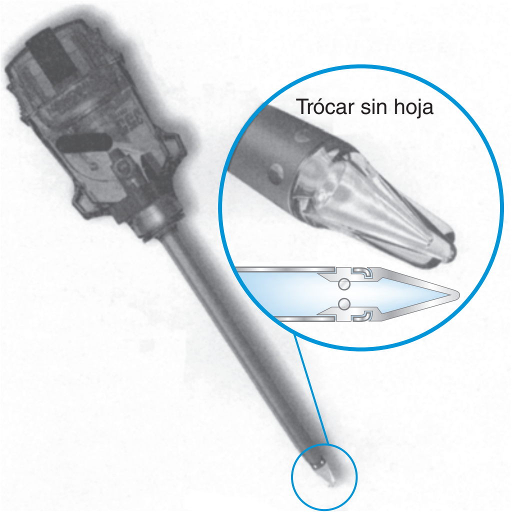


Figura 9.8. Trócar sin hoja, con punta de plástico translúcida que permite la visualización mientras se penetra la pared abdominal. (Ethicon Endo-Surgery, Cincinnati, OH.)

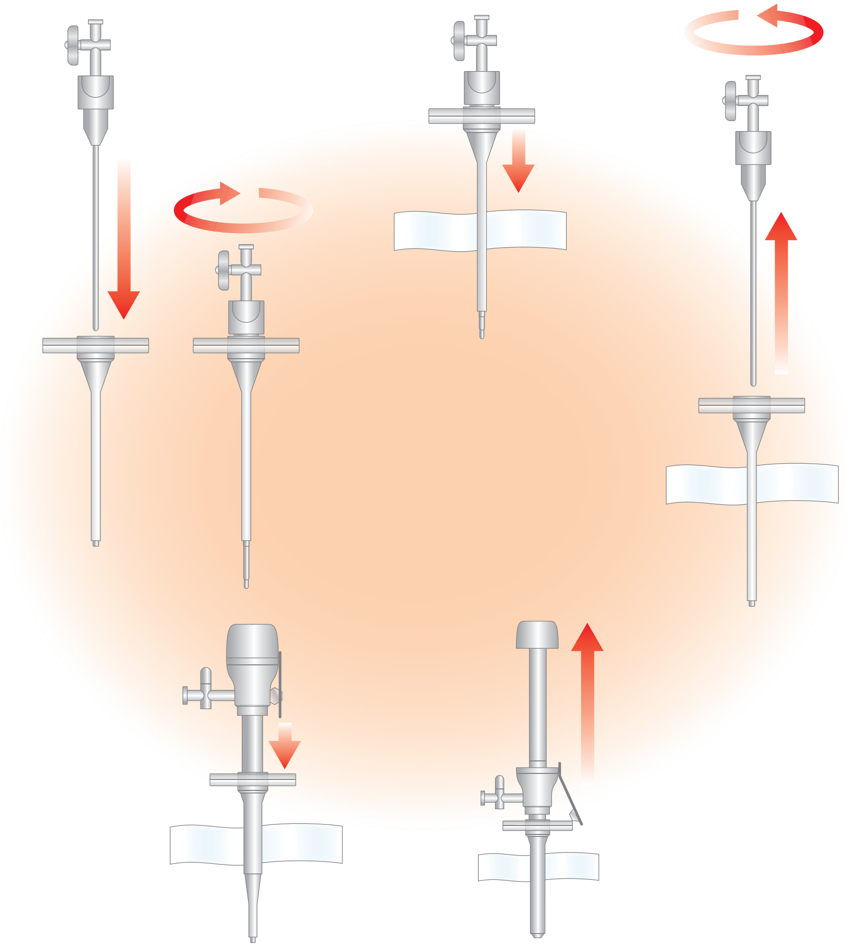


Figura 9.9. Puerto de sistema Step. (AutoSuture Co, Norwalk, CT.)

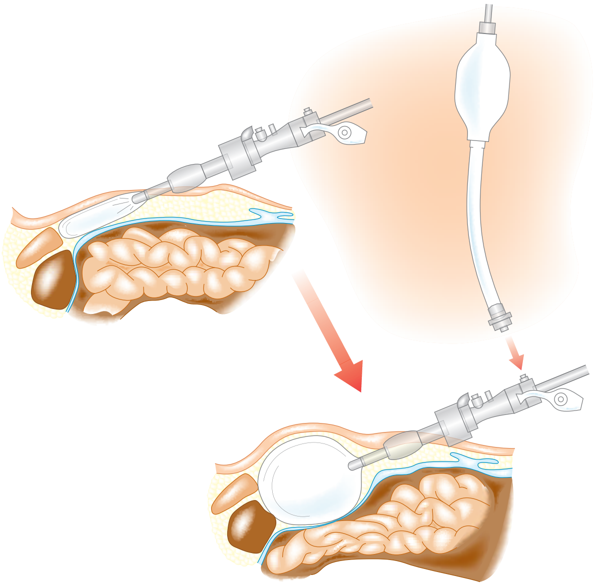


Figura 9.10. Globo de distensión preperitoneal. (AutoSuture Co, Norwalk, CT.)

través de la fascia lumbodorsal, bajo visión directa. Se explora el espacio retroperitoneal con un dedo y luego se dilata el espacio con un globo (comercial, figura 9.10, o de creación propia). Se inserta un puerto de retención automática en este lugar y se colocan los puertos adicionales que sean necesarios. En el caso de cirugía extraperitoneal pélvica, se dirige el globo a través de una incisión infraumbilical hacia el hueso púbico y se dilata el espacio preperitoneal.

Instrumentación de video y carrito laparoscópico

El laparoscopio estándar para adultos mide 10 mm de diámetro, aunque los laparoscopios más recientes de 5 mm proporcionan imágenes excelentes y ahora muchos cirujanos los usan por rutina. En el caso de cirugía pediátrica, suele usarse un laparoscopio de 5 mm, pero también se dispone de otros que miden 2 mm. La mayor parte de los laparoscopios emplean lentes de 0 o 30°, y el último proporciona más ángulos de visión, y también se dispone de laparoscopios con puntas flexibles. En algunos laparoscopios, el chip de la cámara se coloca en la punta, lo que elimina una interfaz y mejora la resolución. Uno o dos monitores grandes, una fuente de luz fuerte con cables en buena condición, y el convertidor de imagen digital (caja de cámara) completan el aparato de video. Los dispositivos de imagen fija y captura de video proporcionan documentación. Otro equipo en el carrito laparoscópico es el insuflador y las fuentes de energía adicionales.

Instrumentación laparoscópica

Los instrumentos de operación laparoscópica proporcionan sujeción y disección, corte, hemostasia, retracción, irrigación y aspiración, sutura, engrapado, captura de muestras, fragmentación e imagenología intraoperativa. Muchos están disponibles en versiones desechables y reciclables. La mayor parte de los instrumentos estándar miden 5 o 10 mm de diámetro y 35 cm de largo, pero hay dispositivos más largos, estrechos o anchos para usos particulares.

Salida del abdomen

Después de que se ha completado un procedimiento laparoscópico, se debe inspeccionar el campo de operación a una presión de 5 mmHg para permitir la exposición de hemorragia que puede estar tapada por la presión del neumoperitoneo de trabajo. Se retiran los puertos bajo visión para que pueda detectarse cualquier hemorragia de la pared abdominal. Se cierra el defecto de la fascia de todos los sitios de puerto ≥ 10 mm. El pasador de sutura de la aguja de Carter-Thomason (figura 9.11) (Inlet Medical Inc., Eden Prairie, MN) o dispositivos similares simplifican este paso. En niños, se cierran aun sitios de puerto de 5 mm. Debido a que el CO_2 retenido puede contribuir a incomodidad después de la ope-

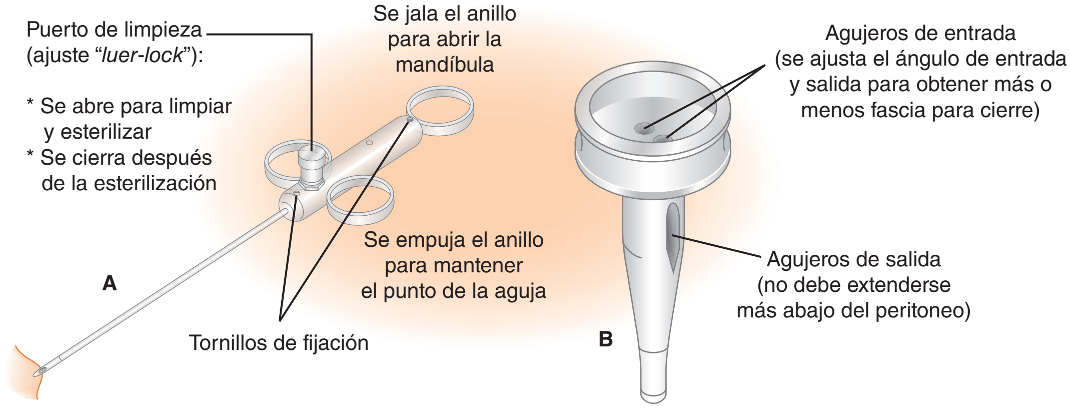

Puerto de limpieza
(ajuste "*luer-lock*"):
* Se abre para limpiar y esterilizar
* Se cierra después de la esterilización
Se jala el anillo para abrir la mandíbula
Agujeros de entrada (se ajusta el ángulo de entrada y salida para obtener más o menos fascia para cierre)
Se empuja el anillo para mantener el punto de la aguja
A
Agujeros de salida (no debe extenderse más abajo del peritoneo)
Tornillos de fijación
B

Figura 9.11. Dispositivo de Carter-Thomason (Inlet Medical Inc., Eden Prairie, MN). ***A:*** pasador de sutura de punta de aguja. ***B:*** guía de cierre de fascia.

ración, se trata de retirar todo el gas. Las incisiones del puerto se cierran con un punto de sutura subcuticular o con pegamento para la herida y se aplica cinta estéril.

▶ Cuidado posoperatorio

En el caso de procedimientos laparoscópicos urológicos que no incluyen resección intestinal, la estancia en el hospital puede limitarse a 1 o 2 días en la mayoría de los pacientes con tratamiento posoperatorio agresivo. Se ofrecen narcóticos parenterales por la mañana y la noche después del procedimiento. A menos que esté contraindicado, se usa ketorolaco intravenoso, cuando sea necesario, durante las primeras 24 horas, incluida una dosis durante el cierre cutáneo en la sala de operaciones (Breda, *et al.*, 2007). Después de la operación, se inicia una dieta de líquido claro, pero si se desarrolla náusea, entonces se demora por unas horas antes de volver a probarlo. Por la mañana del día 1 después de la operación, se pasa a una dieta regular, según se le tolere, y se cambia de la medicación analgésica parenteral a la oral. Se hace que el paciente se siente en el día de la operación, y se inicia la ambulación por el pasillo al día siguiente.

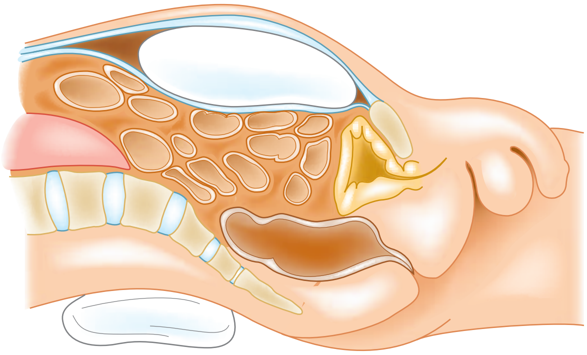
PROCEDIMIENTOS ESPECÍFICOS

▶ Disección de ganglios linfáticos pélvicos

La disección laparoscópica de ganglios linfáticos pélvicos (LPLND), en el caso de cáncer de próstata, fue el primer procedimiento urológico laparoscópico en adultos que ganó amplia aceptación. La técnica se describió antes de la prueba de antígeno prostático específico, y la LPLND tuvo resultados positivos hasta en una tercera parte de los pacientes de cáncer prostático. Debido a índices menores de ganglios positivos relacionados con la migración de etapa, ha declinado el interés en la LPLND sola. Sin embargo, con el aumento de las prostatectomías y cistectomías laparoscópicas/robóticas radicales, la LPLND (como parte de estos procedimientos) sigue siendo útil.

No hay contraindicaciones específicas para la LPLND diferentes de las que son generales para la laparoscopia, aunque la reparación laparoscópica de hernia intraperitoneal, otra cirugía pélvica o radioterapia pueden producir adherencias.

Se coloca al paciente en posición supina con inclinación de Trendelenburg. La LPLND puede ser transperitoneal o extraperitoneal (figura 9.12). El acceso inicial suele hacerse a través de un puerto umbilical seguido por dos o tres puertos adicionales en patrón con forma de diamante o de abanico (figura 9.13). Las marcas clave son el ligamento umbilical obliterado, los vasos gonadales y el anillo inguinal interno (figura 9.14), y los límites de la disección ganglionar para el cáncer prostático suelen empezar en la bifurcación ilíaca, el pubis, el nervio obturador, la pared del lado pélvico y el ligamento umbilical medio. La disección para cáncer vesical, peneano o uretral suele abarcar un campo más extendido, unido por la arteria ilíaca primitiva, el nervio genitofemoral y la vejiga.



▲ **Figura 9.12.** Dispositivo de globo inflado en el espacio preperitoneal para disección laparoscópica de ganglios linfáticos pélvicos extraperitoneales.

Las complicaciones de la LPLND son similares a las de la PLND abierta. De manera específica, se han reportado lesiones al nervio obturador, los vasos ilíacos y epigástricos, pero son poco comunes. Otras posibles complicaciones son linfocele, lesión intestinal o vesical, enfisema subcutáneo, eventos tromboembólicos e inflamación escrotal. La linfadenectomía pélvica de cirugía abierta y la LPLND proporcionan resultados ganglionares similares.

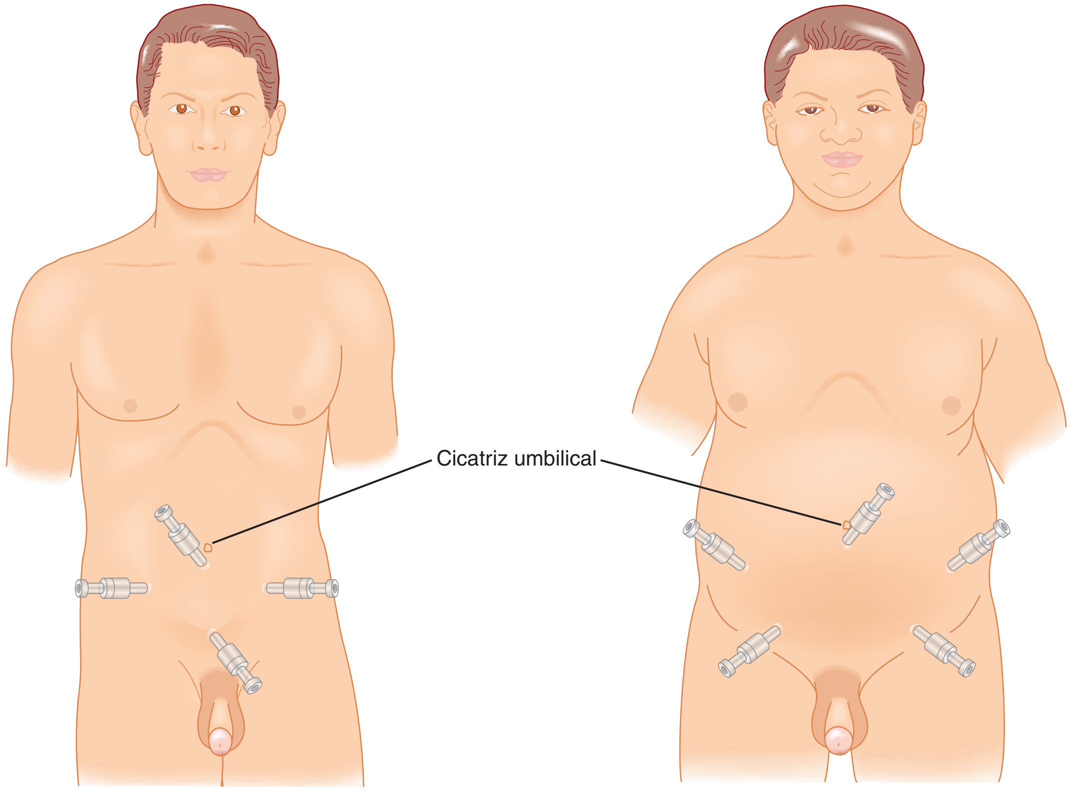
▶ Varicocelectomía

La varicocelectomía laparoscópica se realiza en muy contadas ocasiones hoy en día, debido a refinamientos en la técnica microquirúrgica subinguinal (Ahmed, *et al.*, 2007).

▶ Orquidopexia

Muchos urólogos pediátricos han juzgado a la laparoscopia como la herramienta diagnóstica de referencia para pruebas no palpables. Aunque no se ha establecido con firmeza, la orquidopexia laparoscópica parece comparable a la abierta, si no es que mejor (Baker, *et al.*, 2001). La laparoscopia puede usarse también para evaluación intersexual.

La posición suele ser supina con las piernas en anca de rana. Se inserta un pequeño laparoscopio a través de un sitio periumbilical. Se han utilizado de uno a tres sitios de puerto. El primero se relaciona con la identificación del anillo inguinal con los vasos gonadales y los conductos deferentes correspondientes. Si se ve que entran conductos deferentes y vasos en el anillo inguinal, se retira el laparoscopio y se realiza una exploración inguinal abierta, como se haría para un testículo con criptorquidismo palpable. Si los vasos gonadales son terminaciones ciegas, se da por acabado el procedimiento. Si se identifica un testículo insalvable, puede realizarse una orquiectomía laparoscópica. Si se identifica en posición intraabdominal un testículo salvable, se colocan puertos de trabajo y el testículo se libera de sus uniones no vitales (figura 9.15). Si puede tenerse suficiente longitud del cordón, se hace una incisión escrotal y el testículo se fija en una ubicación escrotal. Si



▲ **Figura 9.13.** Ubicaciones de puertos para disección laparoscópica de ganglios linfáticos pélvicos. ***A:*** configuración en diamante de uso común. ***B:*** configuración en abanico para uso en pacientes obesos.

el cordón no tiene la longitud suficiente, puede realizarse un procedimiento de Fowler–Stephens de una o dos etapas. En una revisión en varias instituciones se encontró menor atrofia testicular y un índice más elevado de posición del testículo en el escroto después del procedimiento de dos etapas. Se encontraron 15 complicaciones en 310 procedimientos, con un índice de éxito general de 93%.

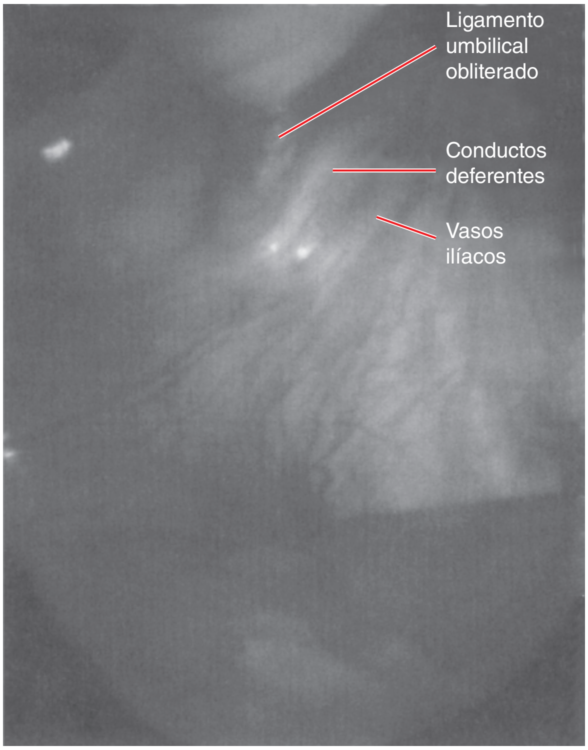
▶ Decorticación de quiste renal

Aunque los quistes renales simples son comunes, en muy pocas ocasiones requieren intervención. A veces, se pueden desarrollar dolor, infección, saciedad temprana u obstrucción secundaria que requiere un tratamiento activo, aunque en muchos casos basta con la aspiración percutánea y la esclerosis del quiste. Aun con menos frecuencia, una masa quística necesita exploración para diagnóstico. La decorticación del quiste también puede realizarse para alivio de dolor en pacientes con poliquistosis renal que aún tienen una función renal adecuada.

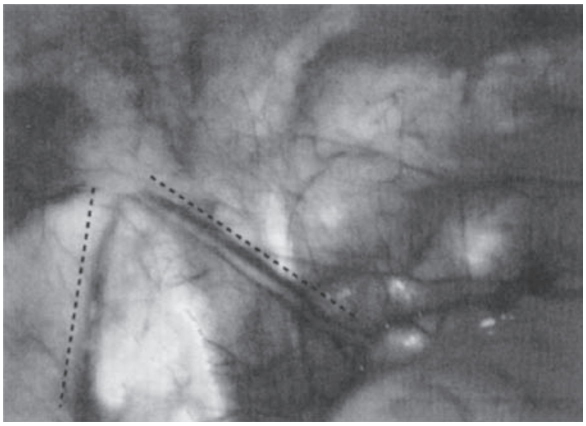
Mediante un método de tres o cuatro puertos (por lo general, transperitoneal), el colon se refleja en sentido medial para exponer el riñón, y se hace una incisión en la fascia de Gerota para exponer el quiste o los quistes. La ecografía laparoscópica puede ser útil. Si hay sospecha de conexión con el sistema colector, o si éste se encuentra cercano y en riesgo de lesión, la instilación de solución salina con tinta mediante una sonda ureteral retrógrada colocada antes puede ser útil. La raíz de un quiste se extirpa, sin incisión en el parénquima renal circundante. Debe obtenerse una biopsia de cualquier área sospechosa. La grasa perirrenal puede estar fija a la base del quiste para ayudar a prevenir la reacumulación del quiste. El éxito a largo plazo es elevado (Yoder y Wolf, 2004). Entre las complicaciones específicas de la decorticación de quiste renal se incluyen recrecimiento del quiste y lesión del parénquima renal o el sistema colector.

▶ Nefrectomías simple y radical

La laparoscopia se ha vuelto una técnica bien aceptada para varios padecimientos renales benignos y cancerosos, como riñones sin función, infecciones crónicas, poliquistosis renal sintomática y tumores. Al principio, un tumor de tamaño grande se consideraba una contraindicación para la nefrectomía laparoscópica, pero con la experiencia, el tamaño del tumor ha dejado de ser una preocupación. La única limitante es la experiencia del urólogo. La nefrectomía laparoscópica radical que incluye trombos de las venas renales es factible. Algunas contraindicaciones relativas son inflamación perirrenal profunda, linfadenopatía voluminosa que limita el acceso al hilio, trombos venosos grandes y afectación de órganos adyacentes.



▲ **Figura 9.14.** Las marcas clave para la disección laparoscópica de ganglios linfáticos pélvicos son el ligamento umbilical obliterado, los vasos gonadales y el anillo inguinal interno.

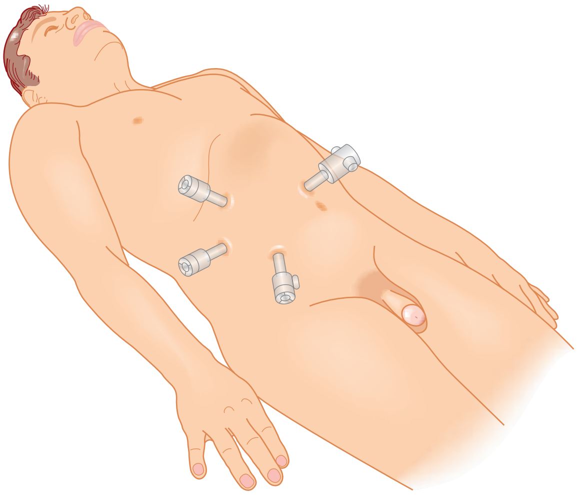


▲ **Figura 9.15.** *Las líneas de guiones* indican incisiones en el peritoneo posterior para orquidopexia de un testículo intraabdominal izquierdo.

Se coloca al paciente en posición de decúbito lateral, con acojinado y aseguramiento. La flexión de la mesa y la variación en la posición de decúbito entre 45 y 90° varía con el método específico y la preferencia del cirujano. Éste y el ayudante permanecen de pie hacia la pared anterior del cuerpo del paciente para el método transperitoneal.

Las técnicas para una nefrectomía laparoscópica se analizan de manera más detallada como una plantilla para otros procedimientos laparoscópicos retroperitoneales superiores comunes. Hay muchas variaciones en la colocación de puertos. Para la nefrectomía laparoscópica transperitoneal, suelen usarse una configuración de tres a cuatro puertos en forma de "L" para nefrectomía izquierda y un patrón en forma de "L" invertida para la nefrectomía derecha. Los puertos iniciales se colocan a dos dedos del margen costal, en el borde lateral del músculo recto, y el abdomen se insufla al principio a 15 a 18 mmHg. Los órganos intraabdominales se inspeccionan en busca de lesiones inadvertidas. Otro puerto se coloca en la línea media axilar dos dedos abajo de la cresta ilíaca. Se colocan uno a dos puertos adicionales a lo largo del borde lateral del músculo recto, que incluye uno capaz de aceptar la engrapadora endoscópica si se anticipa su uso. Dependiendo de los hábitos corporales del paciente y de la posición relativa del riñón, el bazo y el hígado, pueden elegirse otras configuraciones (figura 9.16).

Para lesiones del lado izquierdo, el colon izquierdo se moviliza desde el ángulo esplénico del colon hacia los vasos ilíacos, dejando el fascículo anterior de la fascia de Gerota intacto. Se hace una incisión en el ligamento lienofrénico, lo que permite la rotación medial del bazo. Se logra rotación medial adicional al movilizar el borde lateral del páncreas, con lo que se revela el hilio renal. Se identifica el uréter y se diseca. Sirve como ayuda asegurar la vena gonadal para identificar la vena renal. Ésta se diseca sobre la aorta para ayudar a evitar el daño a las venas suprarrenales o lumbares. Debe tenerse cuidado con el uso de clips en las ramas vasculares cerca del hilio renal, porque éstos pueden interferir con el empleo posterior de la engrapadora endoscópica. La arteria renal suele encontrarse posterior a la vena renal y se corta en sentido transversal después de asegurarla con clips o una engrapadora endoscópica. Una vez que se corta la arteria, se asegura la vena renal y se corta en sentido transversal de una manera similar. Si la disección del hilio es difícil, y no pueden separarse la vena y la arteria, puede usarse la engrapadora endoscópica para cortar en sentido transversal la arteria y la vena en bloque. El



▲ **Figura 9.16.** Una de las posibles configuraciones de puerto para la nefrectomía laparoscópica transperitoneal derecha.

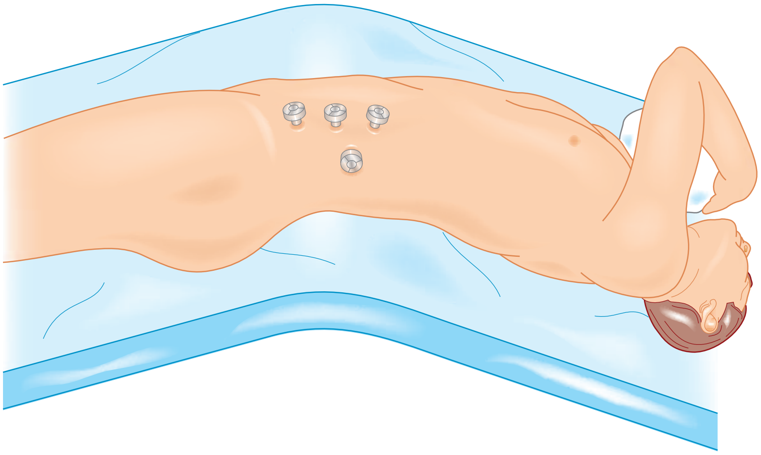
borde superior del riñón se diseca, incorporando la glándula suprarrenal o haciéndolo en sentido más medial, si se pretende evitar daño suprarrenal. Los anexos renales laterales son los últimos en cortarse, porque ayudan a suspender el riñón y facilitar la disección del hilio.

El riñón puede extirparse intacto o en fragmentos después de colocarse en una bolsa de recuperación de muestras. Si se desea la extracción intacta, se utiliza una incisión premarcada, o puede extenderse un sitio de puerto para la extracción. Para retiro en fragmentos, el cuello de la bolsa se pasa por el sitio del puerto. Deben usarse paños quirúrgicos apropiados para evitar posible siembra de tumores. Se usan fórceps romos para retirar los pedazos de muestras, y se emplea monitoreo laparoscópico para ayudar a evitar lesiones. Estos instrumentos se consideran contaminados y se retiran del campo. Al igual que con todos los procedimientos laparoscópicos, las presiones de la insuflación deben reducirse a 5 mmHg para la evaluación final de la hemostasia. Los sitios de puerto > 5 mm que utilizan trócares de corte requieren el cierre de fascias.

Para el caso de nefrectomía transperitoneal, se moviliza el colon ascendente desde el ángulo hepático colónico hacia la bifurcación ilíaca. Se hace una incisión en el ligamento triangular, con cuidado de no lesionar el diafragma. El hígado se retrae con un instrumento con punta roma. El duodeno se moviliza en sentido medial para ayudar a exponer la vena cava inferior (IVC). La entrada en el plano de Leriche de manera anterior directa a la IVC guía la disección a la vena renal. La disección lateral al borde inferior de la IVC revela el músculo psoas y el uréter. Aunque la vena renal derecha es más corta, muy pocas ocasiones tiene venas que drenan en ella como en el lado izquierdo. El resto de la técnica es similar a la que ya se describió.

La nefrectomía retroperitoneal empieza con el paciente en decúbito lateral completo, con acojinamiento similar y ajustes a la cama. En contraste con el método transperitoneal, el cirujano y el ayudante permanecen de pie en el lado dorsal del paciente. Después de que se hace una incisión sobre el triángulo de Petit, se realiza una disección cerrada a través de la fascia lumbodorsal y se desarrolla un plano sobre el músculo psoas. Un trócar con globo para disección se coloca en este espacio. Existen versiones comerciales de este tipo de trócares para este objetivo, o versiones “hechas en casa” que pueden construirse al unir un guante con una sonda. El trócar para disección comercial tiene la ventaja de permitir el monitoreo visual directo de la disección. Se crea un neumorretroperitoneo y se colocan dos a tres puertos adicionales de acuerdo con la preferencia del cirujano (figura 9.17). El riñón se retrae en sentido anterior para permitir el acceso directo al hilio. La disección cerrada expone con facilidad la arteria, a la que se le coloca un clip y se le hace un corte en sentido transversal. De manera anterior al muñón arterial, la vena se diseca y se controla. Después del control del hilio, se identifica el uréter y se realiza un corte en sentido transversal. La disección adicional es similar a la de las técnicas transperitoneales. Muchos laparoscopistas retiran la muestra intacta cuando se realiza nefrectomía retroperitoneoscópica debida al espacio de trabajo limitado. Si se prefiere la fragmentación, tal vez se necesite una incisión en el peritoneo para el atrapamiento de la bolsa de muestra, si la muestra es grande. Los pasos finales para asegurar la hemostasis bajo insuflación a presión baja y la inspección de los sitios de puerto siguen siendo iguales.

La técnica para la nefrectomía laparoscópica con ayuda manual es similar a la de la transperitoneal. Si se elige ayuda manual, se modifica la ubicación de los puertos de modo que haya espacio para el dispositivo de ayuda manual. En el caso de lesiones del lado izquierdo, el dispositivo de ayuda manual suele colocarse en la línea media y puede incorporar el ombligo. En el caso de pacientes obesos, el dispositivo puede colocarse en sentido paramediano, más cerca de la patología. En el caso de lesiones del lado derecho, el dispositivo puede colocarse en la línea media o, como opción, en el cuadrante inferior derecho, empleando una incisión diagonal para dividir el músculo (Gibson). La colocación del dispositivo de ayuda manual depende de la longitud de brazo del cirujano, la posición deseada de la mano no dominante y los hábitos corporales del paciente. Se colocan dos o tres puertos, de acuerdo con las preferencias del cirujano. La disección es similar a la descripción de la transperitoneal que



▲ **Figura 9.17.** Una de las configuraciones de puerto posibles para nefrectomía laparoscópica retroperitoneal izquierda.

ya se hizo. Los anexos renales laterales pueden cortarse en sentido transversal porque la mano puede proporcionar tracción en sentido contrario, lo que facilita la disección del hilio. La extracción de la muestra se realiza con rapidez a través de la incisión con ayuda manual.

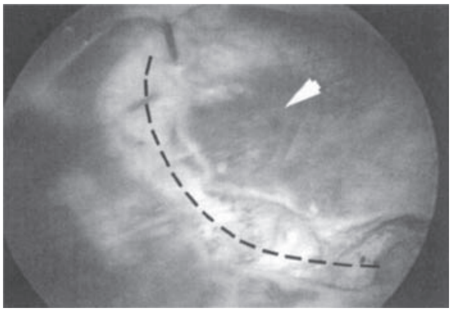
Los índices de complicaciones mayores y menores de la nefrectomía laparoscópica son de casi 5 y 10%, respectivamente, y casi 3% de los casos se convierte en cirugía abierta (Permpongkosol, *et al.*, 2007). Entre las complicaciones menores se incluyen íleo, hemorragia leve, infección de las vías urinarias, hernia e infección de la herida. Las principales complicaciones mayores son émbolo pulmonar, neumotórax, lesión a varias vísceras y hemorragia de la aorta, IVC o de los vasos ilíacos, gonadales, lumbares o renales. Las complicaciones técnicas son más comunes durante los primeros 30 a 50 casos de experiencia de un cirujano.

Las comparaciones entre la nefrectomía laparoscópica y con cirugía abierta revelan una convalecencia más corta y menos intensa con la laparoscopia e índices similares de complicación y control de cáncer (Columbo, *et al.*, 2008). Los tiempos de operación son más largos al principio para la laparoscopia, pero con la experiencia pueden llegar a ser más cortos que los de la cirugía abierta. Los estudios en que se comparan diferentes técnicas laparoscópicas muestran resultados similares, lo que sugiere que ningún método es superior de manera uniforme (Gabr, *et al.*, 2009). El cirujano debe estar familiarizado con las diversas técnicas para que pueda realizarse el procedimiento óptimo.

▶ Nefroureterectomía

La nefroureterectomía es el tratamiento de referencia para el carcinoma urotelial de las vías superiores. El procedimiento de cirugía abierta se realiza a través de una larga incisión curva en el flanco o de dos incisiones separadas, lo que lleva a una importante morbilidad después de la operación. La nefroureterectomía laparoscópica incorpora los beneficios del control del cáncer con menor dolor posterior a la cirugía y retorno anticipado a la actividad normal. Ya se han descrito las técnicas transperitoneal, retroperitoneal, con ayuda manual y con asistencia robótica. La disección renal es similar a una nefrectomía laparoscópica radical, excepto que el uréter se deja intacto antes del corte distal en sentido transversal.

El tratamiento óptimo del uréter distal sigue siendo motivo de controversia. La técnica de resección transuretral del uréter entre paredes, dejando el uréter distal libre en el retroperitoneo, se ha abandonado debido al riesgo de recurrencia local. Se han descrito varios métodos con invasión mínima, incluida disección transvesical de uno o dos puertos (figura 9.18) con cierre transvesical (dos puertos) o sin cierre (un puerto) del orificio ureteral, engrapado endoscópico o ablación con energía del uréter con forma de tienda a partir de un método extravesical, y otros. Algunas tan sólo realizan la nefrectomía laparoscópica y extirpan el manguito de la vejiga y retiran la muestra mediante incisión del abdomen inferior. Aun en casos sin manguito de la vejiga con cirugía abierta, la muestra de nefroureterectomía siempre debe retirarse intacta. Al parecer, los índices de control de cáncer son adecuados, y los índices de complicación son similares a los de la nefrectomía laparoscópica radical (Manabe, *et al.*, 2007).

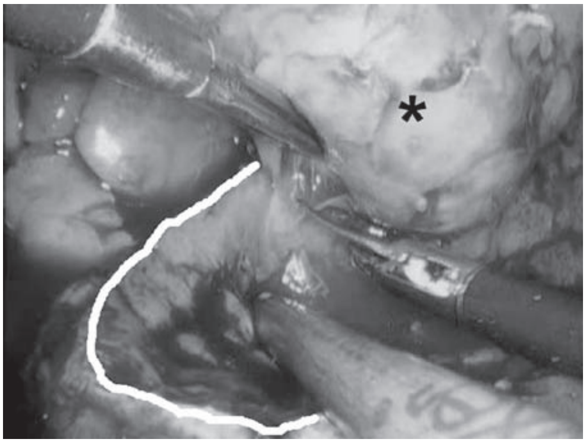


▲ **Figura 9.18.** La disección transvesical del uréter distal realizada con un bisturí de Colling en un resectoscopio colocado a través de un puerto de 10 mm insertado de manera suprapúbica en la vejiga. Después de la porción de la nefrectomía del procedimiento y el uso de clip en el uréter, la incisión (*línea discontinua*) se hace de manera gradual alrededor del orificio ureteral (*punta de flecha blanca*) hasta que puede tirarse del uréter distal para liberarlo de la vejiga.

▶ Nefrectomía parcial y ablación de masa renal

La nefrectomía parcial se realiza para indicaciones imperativas, relativas y electivas. Algunos pacientes que son candidatos para nefrectomía parcial con cirugía abierta han sido tratados de manera inapropiada con nefrectomía laparoscópica radical debido a la convalecencia más favorable después de la operación. Sin embargo, el método laparoscópico para la nefrectomía parcial proporciona preservación de nefronas y mejor convalecencia. La adopción extendida del procedimiento se ha limitado por su dificultad técnica.

Ya se han descrito las técnicas transperitoneal, retroperitoneal, con ayuda manual y con asistencia robótica. Aunque la técnica general es similar a la de la nefrectomía laparoscópica radical, se requieren unas cuantas modificaciones. Algunos médicos realizan sondaje ureteral antes de la operación para evaluar el cierre del sistema colector. La ecografía laparoscópica puede ser útil para delimitar los márgenes de tumor y la multifocalidad. Se retira la grasa perirrenal necesaria para exponer la lesión (dejando una cubierta de tejido graso sobre el tumor) y llevándolo al campo operativo. La arteria renal puede ocluirse con una pinza laparoscópica tipo bulldog o una Satinsky, o puede usarse compresión manual directa con ayuda manual. Las lesiones superficiales pueden extirparse sin pinzamiento del hilio, y se han reportado métodos de nefrectomía parcial "sin pinzamiento" para lesiones profundas. Se ha descrito enfriamiento parenquimatoso que emplea varios métodos, pero no es estándar, aunque a menudo se usan otras maniobras para reducir al máximo la lesión por reperfusión (líquidos intravenosos, manitol, etc.). Los tumores se resecan con tijeras "frías" o dispositivos de energía (figura 9.19). El uso de biopsias y sección congelada es variable. Los sitios de entrada en vasos y sistemas colectores se cierran empleando técnicas de sutura intracorpórea, pegamentos de tejido o ambos. El parénquima supraya-



▲ **Figura 9.19.** Nefrectomía parcial. Se eleva el tumor (*asterisco*) con un *grasper* (que entra de la parte superior de la figura), mientras se corta con tijeras. Un irrigador-aspirador deprime el lecho del tumor y ayuda a mantener la visualización. El margen de la resección periférica se indica con la línea blanca.

cente suele coagularse empleando el coagulador de rayo de argón laparoscópico. Los pegamentos de tejido y los agentes para aumentar el volumen (colágeno, gelatina, etc.) pueden colocarse en el lecho de resección para ayudar a optimizar la hemostasia. Pueden colocarse suturas de refuerzo para comprimir y reconstruir el tejido renal restante.

Entre las complicaciones de la nefrectomía parcial laparoscópica se incluyen hemorragia y filtrado urinario, por lo general a un índice un poco mayor que para la nefrectomía parcial con cirugía abierta (Gill, *et al.*, 2007). Al parecer, los índices de control de cáncer son equivalentes a los de la nefrectomía parcial abierta.

Una opción a la resección del tumor es la crioablación o ablación por radiofrecuencia de lesiones renales periféricas pequeñas. Las técnicas de disección son similares a las de la nefrectomía parcial laparoscópica. Debe tomarse una biopsia para confirmar cáncer. En el caso de crioablación, la sonda se introduce en el tumor y se congela la lesión a menos de −20°C, se descongela y se vuelve a congelar. Este proceso puede monitorearse mediante ecografía laparoscópica. En el caso de la ablación por radiofrecuencia, la sonda se introduce en la lesión después de la movilización adecuada y la biopsia y se usa para entregar una cantidad predeterminada de energía con base en el volumen del tumor. La temperatura en la punta de la sonda es de 100°C. Después del tratamiento, puede resecarse la lesión, o puede dejarse *in situ* la masa coagulada. Las técnicas de crioablación y coagulación por radiofrecuencia pueden reducir la pérdida de sangre y los tiempos de operación comparados con la nefrectomía parcial. El pinzamiento de la arteria renal es innecesario, con lo que se evita el riesgo de isquemia y lesión por reperfusión. El espectro de complicaciones es similar al de la nefrectomía parcial laparoscópica. Los datos a largo plazo son escasos, y se requiere un seguimiento cuidadoso (Kunkle y Uzzo, 2008).

▶ Nefrectomía de donante

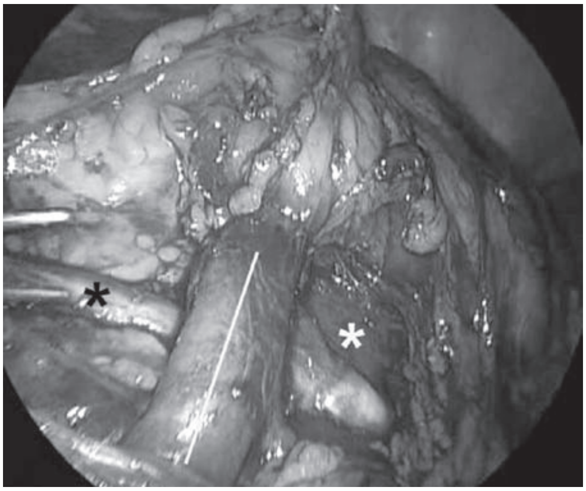
La laparoscopia se ha vuelto el estándar para la nefrectomía de donante en Estados Unidos. La mayor parte de los procedimientos laparoscópicos se hacen sobre los riñones del lado izquierdo, de una sola arteria por razones técnicas, pero puede atenderse la donación del lado derecho, con varias arterias, con excelentes resultados. La técnica de colocación y disección es similar a la de nefrectomía laparoscópica, con excepción de que la ligadura de la vasculatura es el último paso antes de la extracción intacta. Para la técnica laparoscópica pura, una incisión transversal premarcada baja se realiza hacia abajo, al peritoneo. Se ligan y se cortan en sentido transversal la arteria y la vena renales. Para optimizar la longitud de la vena renal, sobre todo en el lado derecho, puede usarse una engrapadora endoscópica que coloca tres filas de grapas sin cortar, en lugar de la engrapadora de uso más común que coloca seis filas de grapas y corta entre las filas 3 y 4. Se realiza una peritoneotomía y se pasa el riñón al equipo receptor.

Muchos centros usan técnicas laparoscópicas con ayuda manual para donación renal en vivo. Los proponentes de los métodos con ayuda manual argumentan que la incisión debe hacerse al principio del procedimiento y utilizarse para ayuda en la disección. Otros usan el método retroperitoneal para nefrectomía laparoscópica de donante, asegurando menores tiempos de operación. La experiencia del cirujano y el nivel de comodidad determinan la técnica laparoscópica. La nefrectomía laparoscópica de donante produce unidades renales que funcionan tan bien como las obtenidas con los procedimientos quirúrgicos abiertos, con índices de complicación similares (Nanidis, *et al.*, 2008).

▶ Pieloplastía

La pieloplastía laparoscópica se utiliza cada vez más para atender la obstrucción de la unión ureteropélvica. Ya se han descrito las técnicas transperitoneal, retroperitoneal y con ayuda manual. Común a todos los métodos es la necesidad de tener una habilidad adecuada en la sutura laparoscópica, y este tipo de asistencia robótica se ha vuelto popular. La colocación de puerto es similar a la de la nefrectomía laparoscópica transperitoneal o retroperitoneal. La disección y reconfiguración de la unión ureteropélvica es similar a la de la cirugía abierta y es dependiente de hallazgos intraoperativos. La pieloplastía de desmembramiento de Anderson-Hynes, la plastía Y-V, la reconstrucción de Heineke-Mikulicz, la ureterotomía entubada de Davis, la reubicación vascular de Hellstrom y la pieloplastía de colgajo tubularizado se han descrito en sentido laparoscópico. El procedimiento se ha realizado en lactantes, niños, adultos y personas de edad avanzada. Si hay un vaso anterior cruzado, es óptimo para corte en sentido transversal y anastomosis del uréter anterior al vaso cruzado (figura 9.20). Es posible reducir y afilar pelvis renales redundantes. Una endoprótesis ureteral puede colocarse antes o durante la reparación.

Al parecer, la pieloplastía por cirugía abierta y la laparoscópica ofrecen alivio del dolor, mejora en el nivel de actividad y alivio de la obstrucción equivalentes. Los resultados



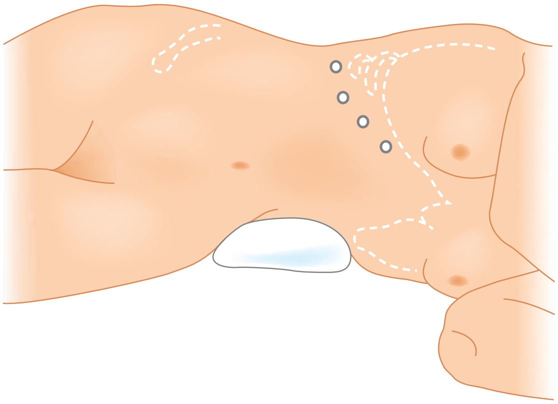
▲ **Figura 9.20.** Obstrucción de la unión ureteropélvica del riñón izquierdo relacionada con vaso cruzado (*línea blanca*) antes de la pieloplastía laparoscópica. La pelvis renal está marcada con el asterisco blanco y el uréter se indica con un *asterisco*.

son mejores que con otros métodos de invasión mínima, como la endopielotomía o la dilatación con globo (Dimarco, *et al.*, 2006). Las complicaciones son similares a las de la nefrectomía laparoscópica, con la adición de fuga urinaria y falla del procedimiento para corregir la obstrucción.

Suprarrenalectomía

Con base en el tiempo de operación más corto, complicaciones y convalecencia reducidas y resultados quirúrgicos equivalentes comparados con la cirugía abierta, la suprarrenalectomía laparoscópica es el método estándar para la mayor parte de las lesiones suprarrenales quirúrgicas, incluidas aldosteronomas, feocromocitomas, adenomas de Cushing, incidentalomas, lesiones metastásicas, mielolipomas sintomáticos y tumores femineizantes o virilizantes (Lee, *et al.*, 2008). Muchos consideran que los carcinomas grandes (>6 cm), invasores, son la única contraindicación a la suprarrenalectomía laparoscópica. Los laparoscopistas experimentados han reportado éxito en la suprarrenalectomía laparoscópica de lesiones de hasta 15 cm. Se han reportado métodos laparoscópicos transperitoneales (anterior o lateral), retroperitoneales (posterior o lateral), con ayuda manual y transtorácicos. Se han realizado suprarrenalectomías sincrónicas bilaterales y parciales.

El método laparoscópico para la glándula suprarrenal es similar al ya descrito para la nefrectomía laparoscópica transperitoneal, aunque los puertos se colocan en una ubicación subcostal (figura 9.21). La disección puede compararse con la apertura de un libro. En el caso de lesiones del lado izquierdo, el bazo se moviliza de manera medial mientras el tejido suprarrenal amarillo característico se moviliza a la derecha. La disección continúa en dirección contraria al avance de las manecillas del reloj. La principal vena suprarrenal entra en la vena renal. Se debe proceder con cuidado en el aspecto superomedial porque la vena suprarrenal superior (de la vena frénica inferior) puede ser sustancial. Después de controlar la vena suprarrenal, se usan las disecciones cerrada y abierta para movilizar la glándula suprarrenal del músculo psoas y el aspecto superior del riñón. En el lado derecho, el método quirúrgico es otra vez análogo a abrir un libro, y la disección procede en dirección de las manecillas del reloj. Se hace una incisión en el ligamento triangular con el peritoneo posterior, lo que permite retracción medial del hígado y el colon. Esto expone la IVC, y la glándula suprarrenal se moviliza en sentido lateral y de manera ligera. Se liga la vena suprarrenal que vacía en la IVC y se corta en sentido transversal.

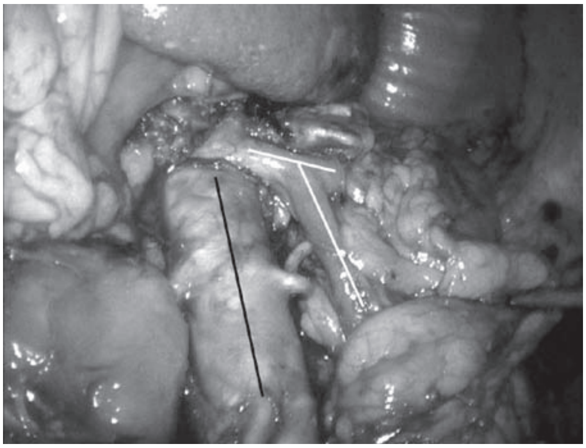


▲ **Figura 9.21.** Una de las posibles configuraciones de puerto para la suprarrenalectomía laparoscópica transperitoneal derecha.

El índice de complicaciones y conversiones de la suprarrenalectomía laparoscópica es menor que para la nefrectomía (Permpongkosol, *et al.*, 2007). Se han reportado lesiones vasculares y viscerales, complicaciones cardiovasculares relacionadas con feocromocitoma, neumotórax y otras complicaciones típicas. La supresión de la función suprarrenal contralateral por un tumor producido por cortisol (síndrome de Cushing) puede producir una crisis de la enfermedad de Addison, por lo general en los primeros 10 días después de la operación.

Disección de ganglios linfáticos retroperitoneales

La disección de ganglios linfáticos retroperitoneales (RPLND) por cirugía abierta incluye una línea media del xifoides al pubis y se relaciona con morbididad significativa relacionada con íleo, pérdida de sangre y dolor posterior a la cirugía. La RPLND laparoscópica ofrece una experiencia mucho menos intensa para el paciente. La plantilla de disección es la misma que con el método abierto. En el caso de lesiones del lado izquierdo, se extirpan los ganglios paraaórticos, preaórticos y retroaórticos (figura 9.22). Los límites son los vasos renales, el borde medial de la aorta y el uréter en sentido inferior, hacia los vasos ilíacos. Para el caso de lesiones del lado derecho, se extirpan los ganglios interaortocavo, precavo y retrocavo. Los límites son los vasos renales, la aorta y el uréter en sentido inferior hacia los vasos ilíacos. Además, se extirpan los ganglios paraaórticos entre el hilio renal y la arteria mesentérica inferior. La RPLND laparoscópica debe



▲ **Figura 9.22.** Disección laparoscópica de ganglios linfáticos retroperitoneales del lado izquierdo. *La línea oscura* indica la aorta y la *línea blanca* indica venas renales y gonadales.

abordarse con precaución en pacientes con enfermedad ganglionar voluminosa.

Se coloca al paciente en posición de decúbito lateral modificada. El puerto inicial se coloca cerca del ombligo. Se colocan puertos adicionales para optimizar la disección y la retracción. La disección es similar a la descrita para la nefrectomía laparoscópica transperitoneal, excepto que en el lado izquierdo, el bazo y el páncreas se giran aún más en sentido medial y el colon descendente se moviliza más abajo, hacia la pelvis. En el lado derecho, se hace una incisión en el peritoneo posterior bajo el hígado para revelar el margen superior de la IVC, y el colon y el duodeno se movilizan aún más en sentido medial para exponer el área retroperitoneal de interés. Se aplica un procedimiento metódico, que usa la misma técnica de división y giro que una RPLND abierta. Las técnicas que preservan nervios son similares al método abierto con la esperanza de preservar la función eyaculadora.

Las complicaciones de la RPLND laparoscópica son hemorragia, linfocele, ascitis quilosa, lesión de las venas renales y lumbares, y lesión intestinal. Las disecciones posteriores a quimioterapia son más difíciles, con morbididad e índices de conversión más elevados. Los estudios de seguimiento sugieren eficacia oncológica comparable a la de técnicas abiertas (Rassweiler, *et al.*, 2008).

▶ Prostatectomía radical

El interés en la cirugía laparoscópica urológica se intensificó con el éxito de técnicas laparoscópicas adecuadas para prostatectomía radical. La prostatectomía laparoscópica se ha vuelto rutina en casi todos los centros que cuenta con asistencia robótica, y tiene tiempos de operación similares a los de la prostatectomía abierta. Las indicaciones para la prostatectomía laparoscópica radical son similares a las del método abierto, y las contraindicaciones son las mismas que para la laparoscopia general.

Un método transperitoneal es el más popular. Se coloca al paciente en un modo de litotomía modificado, con los muslos abducidos para acceso al perineo y la mesa inclinada en posición de Trendelenburg. Se coloca un puerto de insuflación periumbilical con cuatro o cinco puertos adicionales en un patrón de abanico. La disección laparoscópica empieza al hacer una incisión en el peritoneo, en sentido posterior a la vejiga, para exponer las vesículas seminales y los conductos deferentes, o al hacer una incisión en el peritoneo anterior a la vejiga para abrir el espacio de Retzius. Una diferencia importante con el procedimiento abierto es que la disección de la próstata suele realizarse desde el cuello de la vejiga, en sentido distal al ápice prostático. Es posible controlar los pedículos laterales con electrocauterio o tijeras de coagulación, o si se desea preservar el nervio, entonces se usan clips. El método laparoscópico tiene la ventaja de que permite realizar la anastomosis bajo ampliación visual (y en tres dimensiones con el robot).

Una vez que se ha obtenido la experiencia adecuada, los resultados oncológicos (de acuerdo con lo que miden los márgenes y la recurrencia de antígeno prostático específico) son comparables con los de la prostatectomía abierta radical (Ficarra, *et al.*, 2009). De manera similar, los índices de incontinencia y de disfunción sexual son comparables. La pérdida de sangre es menor que con técnicas abiertas, porque el neumoperitoneo ayuda a reducir hemorragia venosa. La conversión a la cirugía abierta es rara después de la curva de aprendizaje inicial.

▶ Cistectomía radical con derivación urinaria

Aunque la popularidad del método laparoscópico para la cistectomía radical con derivación urinaria ha crecido, no ha llegado a dominar como en la prostatectomía. Suele considerarse que la parte de la cistectomía en el procedimiento ofrece menos exigencias técnicas que la de la prostatectomía; la derivación urinaria al intestino es lo que dificulta el procedimiento.

La parte de la cistectomía/cistoprostatectomía del procedimiento es similar a la de la prostatectomía laparoscópica radical. La derivación urinaria al intestino puede realizarse a través de una “minilaparotomía” después de la primera cosecha laparoscópica del intestino, o puede realizarse de manera intracorpórea total. Los datos de la eficacia y las complicaciones oncológicas aún son escasos (Nix, *et al.*, 2010). Sin embargo, estas técnicas siguen en evolución.

▶ Procedimientos laparoscópicos diversos

Se han descrito cuantiosos procedimientos laparoscópicos adicionales. Ejemplos interesantes son ureteroneocistostomía laparoscópica para reflejo vesicoureteral, amarre del psoas con o sin un colgajo de Boari, enterocistoplastía por aumento, resección quística parapélvica, simpatectomía lumbar, íleoureteral, nefrolitotomía anatrófica, pielolitotomía, ureterolitotomía, herniorrafia del flanco y tubos cecales cateteralizables (Malone ACE). Es probable que la mejora continua de la tecnología, las habilidades quirúrgicas y las exigencias del paciente expandan aún más la cirugía laparoscópica urológica.

COMPLICACIONES

Durante la primera década de la laparoscopia urológica, se prestó mucha atención a su “inclinada curva de aprendizaje”.

Los reportes de centros pioneros indicaron índices de complicación muy elevados al principio pero que luego caían de manera marcada con la experiencia (Kumar y Gill, 2006). Sin embargo, en el caso de cirujanos con experiencia laparoscópica, esta "curva de aprendizaje" durante la capacitación es menos importante (Cadeddu, *et al.*, 2001). En general, los índices de complicaciones mayores y menores de la laparoscopia son similares a los de la cirugía abierta. Las complicaciones más temidas durante la laparoscopia, al igual que en la cirugía abierta, son las lesiones vasculares y viscerales. El problema en la laparoscopia es que esas lesiones pueden requerir un cambio urgente en el método (es decir, conversión a ayuda manual o cirugía abierta), mientras que en la cirugía abierta, el problema puede manejarse justo allí. Como tal, las maniobras durante la cirugía laparoscópica deben ser más deliberadas y cuidadosas, no porque sea más fácil crear complicaciones sino porque son más difíciles de tratar.

FUTURO DE LA LAPAROSCOPIA

Ahora la laparoscopia se encuentra bien establecida en la urología, aunque para algunas aplicaciones, aún no ha alcanzado todo su potencial. Es probable que las tecnologías en evolución mejoren no sólo la laparoscopia sino también todas las tareas quirúrgicas. Siguen desarrollándose LESS, NOTES, microlaparoscopia y asistencia robótica. El mayor desafío consiste en integrar la laparoscopia en la práctica urológica de modo que es una técnica no sólo para especialistas sino también para todos los urólogos con práctica quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

Ahmed MA *et al.*: Comparison of outcomes of different varicocelectomy techniques: Open inguinal, laparoscopic, and subinguinal microscopic varicocelectomy: A randomized clinical trial. Urology 2007; 69(3):417-420.

Baker LA *et al.*: A multi-institutional analysis of laparoscopic orchidopexy. BJU Int 2001; 87(6):484-489.

Breda A *et al.*: Association of bowel rest and ketorolac analgesia with short hospital stay after laparoscopic donor nephrectomy. Urology 2007; 69(5):828-831.

Cadeddu JA *et al.*: Complications of laparoscopic procedures after concentrated training in urologic laparoscopy. J Urol 2001;166: 2109-2111.

Columbo JR *et al.*: Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: Oncologic and renal functional outcomes. Urology 2008; 71(6):1149-1154.

Desai MM *et al.*: Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. J Urol 2005; 173:38-41.

Dimarco DS *et al.*: Long-term success of antegrade endopyelotomy compared with pyeloplasty at a single institution. J Endourol 2006; 20:707-712.

Ficarra V *et al.*: Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: A systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol 2009; 55(5):1037-1063.

Gabr AH *et al.*: Approach and specimen handling do not influence oncological perioperative and long-term outcomes after laparoscopic radical nephrectomy. J Urol 2009; 182(3):874-880.

Gill IS *et al.*: Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. J Urol 2007; 178(1):41-46.

Junghans T *et al.*: Effect of increasing cardiac preload, sympathetic antagonism, or vasodilation on visceral blood flow during pneumoperitoneum. Langenbecks Arch Surg 2005; 390(6):538-543.

Kim YS: Arterial and end-tidal carbon dioxide pressure differences during laparoscopic colorectal surgery. Eur J Anaesthesiol 2008; 25(1):74-75.

Kommu SS et al: Laparo-endoscopic single-site surgery: Preliminary advances in renal surgery. BJU Int 2009; 103(8):1034-1037.

Kumar U, Gill IS: Learning curve in human laparoscopic surgery. Curr Urol Rep 2006; 7(2):120-124.

Kunkle DA, Uzzo RG: Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass. Cancer 2008; 113(10):2671-2680.

Lee J *et al.*: Open and laparoscopic adrenalectomy: Analysis of the national surgical quality improvement program. J Am Coll Surg 2008; 206(5):953-959.

Manabe D *et al.*: Comparative study of oncologic outcome of laparoscopic nephroureterectomy and standard nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. Urology 2007; 69(3):457-461.

Min SK *et al.*: Carbon dioxide and argon gas embolism during laparoscopic hepatic resection. Acta Anaesthesiol Scand 2007; 51(7): 949-953.

Montgomery JS, Wolf JS Jr: Venous thrombosis prophylaxis for urological laparoscopy: Fractionated heparin versus sequential compression devices. J Urol 2005; 173(5):1623-1626.

Msezane LP *et al.*: Case report: conservative management of a large capnothorax following laparoscopic renal surgery. J Endourol 2007; 21(12):1445-1447.

Nanidis TG *et al.*: Laparoscopic versus open live donor nephrectomy in renal transplantation: A meta-analysis. Ann Surg 2008; 247(1):58-70

Nelson JB: Debate: Open radical prostatectomy vs. laparoscopic vs. robotic. Urol Oncol 2007; 25(6):490-493.

Nix J *et al.*: Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: Perioperative and pathologic results. Eur Urol 2010; 57(2):196-201.

Ost MC *et al.*: Urological laparoscopy: Basic physiological considerations and immunological consequences. J Urol 2005; 174(4, pt 1):1183-1188.

Permpongkosol S *et al.*: Complications of 2,775 urological laparoscopic procedures: 1993 to 2005. J Urol 2007; 177(2):580-585.

Raman JD *et al.*: Single-incision laparoscopic surgery: Initial urological experience and comparison with natural-orifice transluminal endoscopic surgery. BJU Int 2008; 101(12):1493-1496.

Rassweiler JJ *et al.*: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: Does it still have a role in the management of clinical stage I nonseminomatous testis cancer? A European perspective. Eur Urol 2008; 54(5):1004-1019.

Saggar VR *et al.*: Factors influencing development of subcutaneous carbon dioxide emphysema in laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2008; 18(2):213-216.

Silberstein J, Parsons JK: Hand-assisted and total laparoscopic nephrectomy: A comparison. J Soc Laparoendosc Surg 2009; 13:36-43.

Valentin MD et al: Recurrent asystolic cardiac arrest and laparoscopic cholecystectomy: A case report and review of the literature. J Soc Laparoendosc Surg 2004; 8(1):65-68.

Wolf JS Jr: Devices for hand-assisted laparoscopic surgery. Expert Rev Med Devices 2005; 2(6):725-730.

Yoder BM, Wolf JS Jr: Long-term outcome of laparoscopic decortication of peripheral and peripelvic renal and adrenal cysts. J Urol 2004; 171(2):583-587.

Cirugía robótica en urología

10

Maxwell V. Meng, MD, MPH

La cirugía de mínima invasión ha jugado un papel importante en la cirugía urológica, con la aplicación extendida y frecuente de técnicas extracorpóreas (litotripsia con onda de choque), endoscópicas y laparoscópicas. En la década anterior, la introducción de ayuda robótica ha modificado de manera significativa el panorama de la cirugía laparoscópica en urología y es probable que siga jugando un papel importante en el futuro.

ANTECEDENTES

Historia

A pesar de la variedad y complejidad de las operaciones que se pueden lograr con la laparoscopia, sus principales limitaciones son la visión bidimensional y la instrumentación con grados restringidos de libertad, además de una reducida retroalimentación táctil (háptica). Por tanto, los esfuerzos iniciales estuvieron limitados a procedimientos de extirpación o ablación, mientras que la reconstrucción que impone demandas técnicas y requiere sutura y nudos intracorpóreos se limitó al principio a cirujanos muy experimentados o especializados.

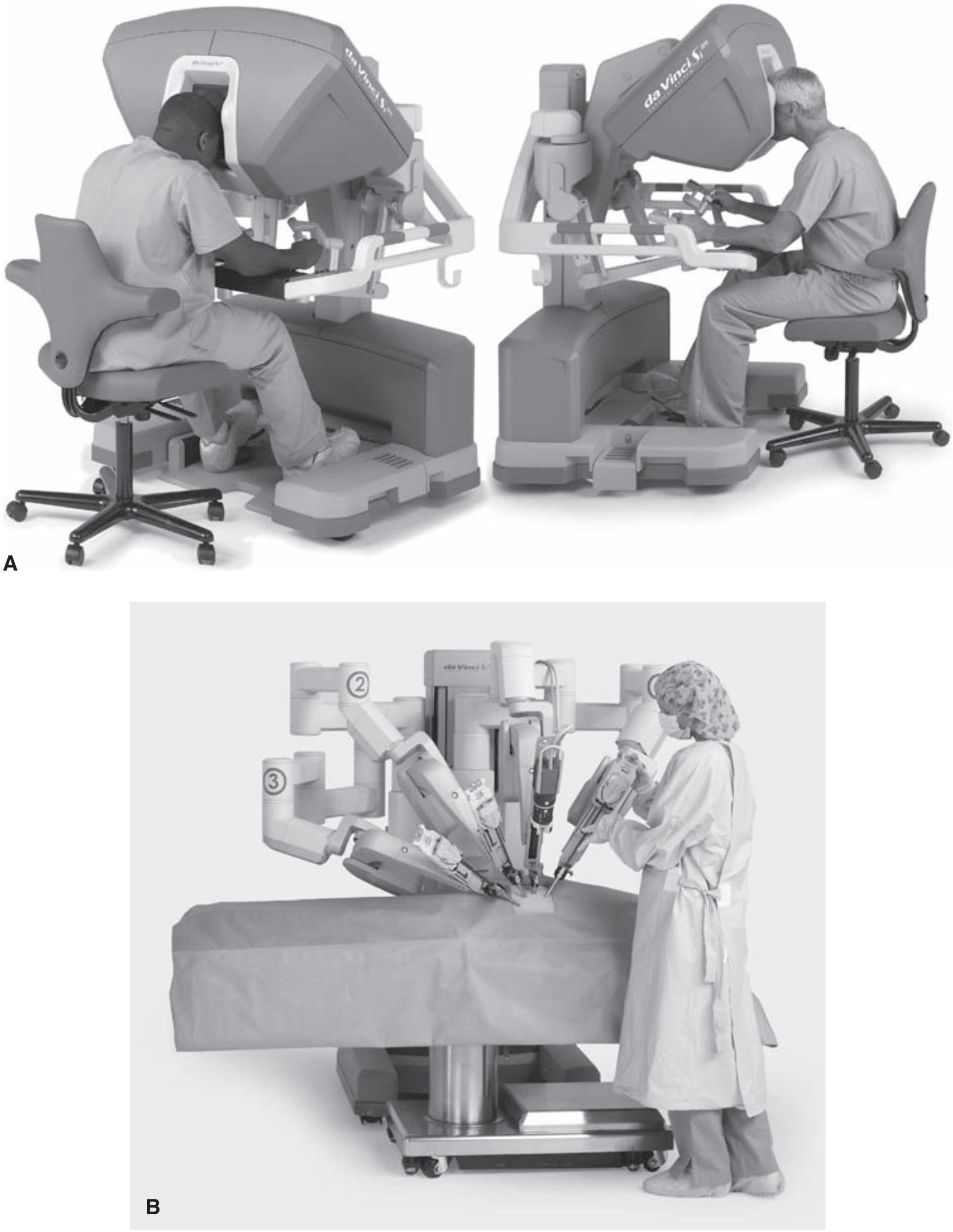
El concepto de tener un aparato para ayudar o aumentar lo que es posible con la mano humana no resulta nuevo. El término “robot” se deriva de la palabra checa *robota*, que significa “trabajo” o “trabajo forzado” y fue introducido por el escritor Karel Capek. Isaac Asimov acuñó el término robótica, aunque la definición de un robot es muy variada. Los elementos fundamentales de un robot son capacidad de programación, flexibilidad y aptitud para interactuar con el entorno. Por tanto, la mayor parte de los robots son sistemas computarizados con capacidades mecánicas.

En relación con los robots quirúrgicos, existen de control compartido (el robot es, sobre todo, un ayudante, como un sostenedor de la cámara), para telecirugía o con control supervisado. El primer robot utilizado en urología fue el PROBOT, un ejemplo del último tipo donde el robot realizó una resección transuretral de la próstata con base en instrucciones programadas en el equipo computacional de control. Los robots que se usan en la actualidad son telequirúrgicos o sistemas maestro-esclavo, en que el cirujano controla brazos robóticos durante el procedimiento desde una consola remota y el robot es sólo un instrumento; por tanto, dada la falta de automatización, los procedimientos realizados con estas máquinas pueden incluirse mejor en la categoría de cirugía asistida mediante robótica.

Computer Motion Inc. desarrolló AESOP, que controlaba el endoscopio utilizando control de voz o con la mano o el pie, y el sistema quirúrgico ZEUS, que constaba de tres brazos robóticos unidos a la mesa de operaciones y que eran controlados de manera remota por el cirujano. En 2003, fue adquirida por Intuitive Surgical Inc., empresa fundada en 1995 que había desarrollado el sistema quirúrgico Da Vinci, compuesto por una consola de cirujano, una torre de video y un equipo computacional, además del carrito del lado del paciente con tres o cuatro brazos robóticos.

Sistema Da Vinci

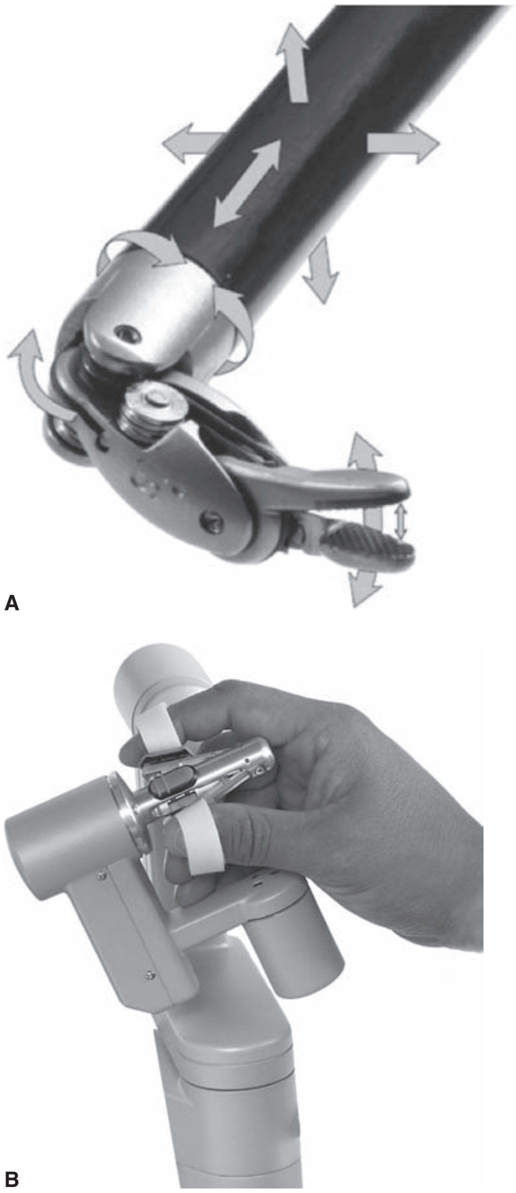
En la figura 10.1 se muestra el sistema Da Vinci, que es en la actualidad el robot quirúrgico más empleado y hay casi 1 500 unidades en operación en todo el mundo. El cirujano se sienta ante la consola donde se proporciona una vista de inmersión tridimensional del campo quirúrgico. El control de los instrumentos se logra mediante controles para los dedos con libertad de movimiento, que traducen el movimiento físico de los dedos y la muñeca en señales eléctricas que alimentan al equipo computacional, de manera tal que los brazos robóticos imitan estos movimientos (figura 10.2). El carrito quirúrgico consta de tres o cuatro brazos, dependiendo de la generación. Una verdadera visión binocular se proporciona mediante un visor de 12 mm con dos canales de video separados. Diversos instrumentos intercambiables están disponibles y unidos a los brazos robóticos, que se introducen en el cuerpo a través de puertos de 8 o 5 mm. Los extremos de los instrumentos tienen siete grados de libertad y pueden imitar la mano del cirujano después de la filtración del temblor y la reproducción a escala del movimiento, si se desea. A diferencia de la laparoscopia tradicional, el sistema



▲ **Figura 10.1.** El sistema quirúrgico robótico Da Vinci construido por Intuitive Surgical Inc., consta de: ***A*:** consola del cirujano (aquí con la consola dual HD Si), y ***B*:** carrito quirúrgico al lado del paciente, en este modelo con cuatro brazos (imágenes cortesía de Intuitive Surgical Inc.).

Da Vinci incorpora 1) visión tridimensional; 2) articulación de los instrumentos en la muñeca; 3) ergonomía mejorada del cirujano, y 4) traducción natural de los movimientos del cirujano a las puntas del instrumento.

Aún falta por determinarse si la incorporación de la robótica en procedimientos urológicos tradicionales mejora los resultados en los pacientes, pero queda claro que, para la mayoría de los cirujanos, es probable que resulte más fácil realizar tareas complejas y reconstructivas mediante asistencia robótica. Aunque casi toda operación urológica, que va de la vasovasostomía al trasplante renal, se ha realizado con la ayuda de robots, en el resto del capítulo se estudian las aplicaciones más comunes y bien establecidas de la cirugía robótica en urología.



▲ **Figura 10.2.** Ejercicio de ***A*****:** la tecnología EndoWrist, con varios grados de libertad en la punta del instrumento, y ***B*****:** control de la mano del cirujano en la consola.

CIRUGÍAS DE LAS VÍAS URINARIAS INFERIORES

▶ Prostatectomía radical

El mercado de destino inicial para el sistema Da Vinci fue la cirugía cardiotorácica, que trataba de reducir al máximo la morbididad al evitar una esternotomía y aprovechar la precisión y el movimiento instrumental fino permitido por el robot. En la actualidad, la revascularización coronaria y la reparación de la válvula mitral se realizan con ayuda robótica, pero las operaciones plantean muchas demandas técnicas y no se han expandido con tanta rapidez como la aplicación a la prostatectomía radical. La primera prostatectomía radical laparoscópica se realizó en 1991 y varios centros reportaron sus experiencias con un método de mínima invasión a finales de la década de 1990. A pesar de los refinamientos en las técnicas y de resultados comparables a los de la prostatectomía abierta radical, la laparoscópica seguía siendo una operación desafiante, con una curva de aprendizaje significativa, y pocos cirujanos la habían realizado. Sin embargo, al final la operación resultó la aplicación ideal de la asistencia robótica y, en la última década, ha suplantado en gran medida a las prostatectomías abierta y radical; en 2010 se estimó que 80% de las operaciones de prostatectomía radical en Estados Unidos se realizaron con asistencia robótica. Más aún, la disponibilidad del robot es amplia y en todo el país los cirujanos lo han adoptado con rapidez en centros comunitarios y en instituciones académicas de medicina.

En esencia, la operación no es diferente de la prostatectomía radical abierta o laparoscópica, con los objetivos de la eliminación completa de la próstata y las vesículas seminales, la realización de la linfadenectomía cuando está indicada, y la preservación de las funciones urinaria y sexual. Se han descrito varios métodos, incluidos el transperitoneal en comparación con el extraperitoneal, y para la técnica transperitoneal, la disección inicial puede proceder en sentido anterior (es decir, el espacio retropúbico y a través del cuello vesical) o posterior (disección de las vesículas seminales y a través del plano entre la próstata y el recto). Sin importar la técnica, debe colocarse en una posición de Trendelenburg inclinada para desplazar los intestinos en sentido craneal, lejos de la pelvis. Algunos pacientes con cardiopatía, neumopatía u obesidad tal vez no toleren esta posición por un periodo prolongado. Además, el abdomen está insuflado con dióxido de carbono por lo general a una presión de 15 mmHg, lo que afecta aún más a las fibras cardiaca y pulmonar y que requiere vigilancia cuidadosa por parte del equipo de anestesia. La atención meticulosa a la posición del paciente es fundamental para evitar neuropraxia en el entorno oscuro de la sala de operaciones; también puede ser difícil evaluar al paciente con el equipo adicional y el gran volumen del sistema robótico. Una vez que el robot está colocado en su posición, con la cámara y los instrumentos insertados en los puertos, el paciente y la mesa del quirófano deben quedar inmóviles hasta que retiren los instrumentos y el robot. Entre los factores que hacen que el método robótico resulte desafiante se incluyen cirugía abdominal o pélvica previa compleja, obesidad mórbida, próstata o lóbulo mediano grandes, y radiación o cirugía de próstata anteriores; no obstante, no son contraindicaciones absolutas y la cirugía suele ser factible a pesar de estos factores.

Al evaluar el éxito de la prostatectomía radical laparoscópica con asistencia robótica, deben evaluarse los resultados relevantes del control del cáncer, la continencia urinaria y la función sexual. En comparación con la prostatectomía retropúbica abierta, está relacionada con menores riesgos de pérdida de sangre y necesidad de transfusión durante la intervención.

Cuadro 10.1. Resultados perioperatorios y oncológicos de la prostatectomía radical laparoscópica con asistencia robótica de series publicadas seleccionadas

Serie	Num.	Tiempo OR (media)	EBL (media)	Estancia en el hospital (d)	Márgenes positivos			Recurrencia bioquímica (%)
					pT2 (%)	pT3 (%)	General (%)	
Ahlering, *et al.* (2004)	60	231	103	—	9	—	16.7	—
Joseph, *et al.* (2006)	325	180	196	—	11	—	13	—
Smith, *et al.* (2007)	100	208[a]	141[a]	1.1	9	50	15	16[b,c]
Badani, *et al.* (2007)	2 766	154	142	1.14	13	35	12	7.3
Zorn, *et al.* (2007a)	744	234	222	1.4	13	45	19	6.9
Patel, *et al.* (2008)	1 500	105	111	1	4	33	9	5
Murphy, *et al.* (2009)	400	186	[d]	3.1	10	42	19	13

[a] Chan RC, *et al.*: Effect of a large prostate gland on open and robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2008;101:1140.

[b] Barocas DA, *et al.*: Robotic assisted laparoscopic prostatectomy *versus* radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer: Comparison of short-term biochemical recurrence-free survival. *J Urol* 2010;183:990.

[c] Sobrevivencia actuarial.

[d] Porcentaje de transfusión 2.5%.

En relación con los resultados oncológicos, la prostatectomía retropúbica radical abierta es el procedimiento de referencia contra el que deben compararse las nuevas técnicas. Se han publicado series grandes de hombres sometidos a cirugía en centros de volumen elevado, con seguimiento a largo plazo y que incluyen resultados patológicos y bioquímicos (cuadro 10.1). Smith y colaboradores (2007) reportaron índices inferiores de márgenes quirúrgicos positivos en el grupo robótico en comparación con el grupo abierto (15% en comparación con 35%, $p < 0.001$). Ahlering y colaboradores (2004) (16.7%), Menon y colaboradores (2007) (11%) y Patel y colaboradores (2010) (10.6%) han reportado índices similares de márgenes quirúrgicos positivos, y es probable que no tengan diferencias significativas cuando se les compara con la prostatectomía retropúbica radical. En dos grandes series robóticas, el riesgo de margen positivo fue 4 y 13% en pT2 y 34 y 35% en pT3 (Badani, *et al.*, 2007; Patel, *et al.*, 2008). Al parecer, el riesgo de la recurrencia bioquímica después de la prostatectomía robótica es bajo y comparable con el de la prostatectomía abierta. En un seguimiento de 22 meses, Badani y colaboradores (2007) reportaron sobrevivencia actuarial libre de bioquímicos a cinco años de 84%. Se requiere un seguimiento a más largo plazo para evaluar si hay diferencias significativas en la sobrevivencia libre de recurrencia y, más importante, específica de cáncer. Con el uso de SEER-Medicare Linked Database, Hu y colaboradores (2009) no encontraron una diferencia en los índices de utilización de tratamientos de cáncer secundario, como la terapia de privación de andrógenos y radiación, para hombres sujetos a cirugía con invasión mínima comparada con cirugía abierta, lo que sugiere que los resultados relacionados con el cáncer fueron similares.

Después de la prostatectomía abierta, se espera que los índices de continencia después de la cirugía sean ≥ 90%. La mayor parte de las series de institución única de la prostatectomía robótica informa resultados comparables, y ≥ 93% de los hombres siguen manteniendo la continencia 12 meses después de la cirugía (cuadro 10.2). Aunque, al parecer, no hay diferencias significativas, es probable que en hombres sometidos a prostatectomía robótica haya un regreso más rápido de la continencia. Sin embargo, datos de Hu y colaboradores (2009) sugieren que hombres sometidos a prostatectomía con invasión mínima pueden tener peores resultados urinarios en comparación con la prostatectomía abierta. El estudio en la población encontró un aumento en el diagnóstico de incontinencia y disfunción eréctil. Es importante observar que el estudio no diferencia entre cirugía laparoscópica y robótica, cubrió el periodo inicial de la prostatectomía con invasión mínima (2003-2007) y dependió de los reclamos a *Medicare* en lugar de encuestas validadas para evaluar los resultados.

La visualización tridimensional mejorada y ampliada del sistema Da Vinci ha llevado a una mejor apreciación y a una renovada consideración de la neuroanatomía de la próstata y la inervación parasimpática responsable de las erecciones masculinas. Entre las técnicas desarrolladas durante la evolución de la prostatectomía robótica para mejorar la preservación de los haces nerviosos se incluyen liberación superior anterior de la fascia periprostática (denominada velo de Afrodita) y reducción al máximo del uso de la energía térmica durante la disección alrededor de los haces neurovasculares. No queda claro si estas maniobras mejoran, al final, la función eréctil, pero una nueva revisión de la técnica y la anatomía ha llevado a alteración en intervenciones quirúrgicas abiertas y con invasión mínima; es difícil determinar cuál método lleva a la mejor función sexual. Se ha reportado que los índices generales de potencia después de la prostatectomía abierta se acercan a 70%, pero dependen en gran medida de la función de referencia y la edad (cuadro 10.3). Se puede esperar que de 60 a 70% de los pacientes sometidos

Cuadro 10.2. Resultados urinarios después de prostatectomía radical laparoscópica con asistencia robótica de series seleccionadas.

		Índice de continencia urinaria (meses)				Índice de estenosis anastomósica (%)
	Núm.	3	6	12	>12	
Joseph, *et al.* (2006)	325	93	96	—	—	2.1
Patel (2007)	500	89	95	97	—	—
Zorn, *et al.* (2007b)	300	47	68	90	92	1.4
Menon, *et al.* (2007)	1 142	—	—	84	—	—
Murphy, *et al.* (2009)	395	—	—	91	95	3.8
Patel, *et al.* (2010)	1 100	85	96	97	98	—

a prostatectomía robótica bilateral que preserva los nervios tengan erecciones 12 meses después de la cirugía. Como se mencionó, Hu y colaboradores (2009) reportaron más diagnósticos de disfunción eréctil (26.8 en comparación con 19.2 de cada 100 personas al año) en hombres sometidos a prostatectomía con invasión mínima. También observaron que el método con invasión mínima se relacionaba con una hospitalización más corta, menores índices de transfusión sanguínea, menos complicaciones respiratorias y quirúrgicas, y menores estenosis anastomósicas. Sin embargo, observaron un mayor índice de complicaciones genitourinarias. En el cuadro 10.4 se presenta un resumen de las complicaciones en las series publicadas de prostatectomía robótica.

Cistectomía radical

Similar a la prostatectomía radical laparoscópica, se reportó que la cistectomía laparoscópica era factible en las primeras etapas de la evolución de la laparoscopia (1992), pero se realizó con poca frecuencia debido a los desafíos técnicos y las limitaciones en instrumentación, tiempo prolongado de la operación y necesidad de reconstrucción compleja. Con habilidades y experiencia laparoscópica creciente en la prostatectomía radical, surgieron más reportes de cistectomía laparoscópica y la operación se desarrolló en la década pasada, y la cistectomía con asistencia robótica representó una progresión natural, dados los beneficios proporcionados por el robot. No obstante, sigue siendo una operación difícil, debido a la necesidad de la escisión meticulosa del cáncer, la linfadenectomía extendida en todos los casos y la reconstrucción de las vías urinarias.

La indicación primaria para la cistectomía robótica incluye pacientes con carcinoma urotelial de la vejiga que invade el músculo o de alto riesgo, o refractario y sin invasión (o ambos). Se ha reportado que la operación es factible en hombres (cistoprostatectomía) y mujeres (evisceración pélvica anterior), y también incluye eliminación de los ganglios linfáticos pélvicos. La mayoría de los cirujanos realizan la parte de la extirpación empleando el robot, y luego hacen una pequeña incisión abdominal inferior para extraer las muestras, además de realizar la derivación urinaria; sin embargo, se ha descrito que es factible un método puro, con invasión mínima para toda la operación, pero consume tiempo y puede proporcionar pocos beneficios adicionales.

Cuadro 10.3. Resultados de la función sexual después de la prostatectomía radical laparoscópica con asistencia robótica de series seleccionadas.

	Núm.	Edad media (años)	Seguimiento (meses)	Preservación nerviosa (%)		Relaciones sexuales (%)		Potencia general % (meses)			
				U	B	U	B	3	6	12	>18
Joseph, *et al.* (2006)	325	60	12	24	70	58	81	—	—	81	—
Patel (2007)	200	63	12	—	—	—	—	—	70	78	—
Zorn, *et al.* (2007b)	258	59	24	26	60	62	83	53	61	80	84
Menon, *et al.* (2007)	1 142	60	12	25	33	74	97	—	—	70	100
Tewari, *et al.* (2008)	215	60	12	11	85	—	87	—	—	87	—
Murphy, *et al.* (2009)	248	60	12	28	65	—	—	—	—	62	—
Patel, *et al.* (2010)	404	58	12	0	100	—	97	69	82	92	97

U, unilateral; B, bilateral.

Cuadro 10.4. Complicaciones reportadas después de prostatectomía radical laparoscópica con asistencia robótica de series seleccionadas.

	No.	General	Clavien ≥III	Muerte	Lesión intestinal	Transfusión sanguínea	Neuropraxia	Filtración urinaria	Evento tromboembólico	Retención urinaria
Joseph, *et al.* (2006)	325	10	—	0	0.3	1.3	0.6	1.2	1.5	—
Patel (2007)	1 500	4.4	—	0	0.13	0.5	—	1.4	0.33	0.3
Zorn, *et al.* (2007b)	300	10.6	—	—	0	1.7	1.4	1.4	0.6	—
Badani, *et al.* (2007)	2766	12.2	0.6	<0.01	—	1.5	—	—	—	—
Murphy, *et al.* (2009)	400	15.8	5.3	0	1.2	2.5	—	4.5	—	—
Novara, *et al.* (2010)	415	21.6	3.2	—	1.2	5.3	0.9	6.7	0.2	1.4
Lasser, *et al.* (2010)	239	17	5.4	0.4	0.4	4.2	1.3	2.9	0.4	0.8
Coelho, et al (2010)	2500	5.1	0.96	0	0.08	0.48	0	1.4	0.32	0.52

La mayor parte de las series que se relacionan con la cistectomía robótica incluyen casos en una sola institución, sin aleatorización. Nix y colaboradores (2010) reportaron el ensayo prospectivo único, aleatorizado que comparaba la cistectomía radical robótica con la abierta para cáncer vesical en un total de 41 hombres. El principal punto final evaluado fue la cantidad de ganglios linfáticos, y el número medio de ganglios eliminados en los grupos robótico y abierto fue 19 y 18, respectivamente. No hubo diferencias significativas en relación con márgenes quirúrgicos positivos o resultados perioperatorios, incluida la longitud de la hospitalización y el índice de complicaciones generales. En el mismo grupo no se reportaron casos de margen quirúrgico positivo en 100 casos consecutivos de cistectomía radical robótica (Pruthi, *et al.*, 2010), mientras que el International Robotic Cystectomy Consortium (Hellenthal, *et al.*, 2010) reportó un índice de 6.8% en 513 pacientes (1.5% para almacenamiento ≤ pT2, 8.8% para pT3, y 39% para pT4). Se necesita evaluación adicional, más allá de sustitutos como cantidad de ganglios linfáticos y estatus del margen, para considerar la eficacia oncológica de la operación.

Yuh y colaboradores (2009) analizaron en sentido prospectivo el impacto de la cistectomía robótica en la calidad de vida de 34 pacientes sometidos a cirugía. A pesar de que un número significativo (38%) requirió quimioterapia, la calidad de vida, de acuerdo con la evaluación con el instrumento Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder, mostró mejoras en tres meses después de la cirugía y puntuaciones totales a seis meses que exceden los puntajes preoperativos.

Kauffman y colaboradores (2010) caracterizaron las complicaciones en 79 pacientes consecutivos sometidos a cistectomía radical robótica. En los 90 días posteriores a la cirugía, 49% experimentó complicaciones, de la cual 79% fueron de bajo grado, como infecciosas (41%) o gastrointestinales (27%). Casi 16% de los pacientes tuvo una complicación de alto grado y se relacionó de manera significativa con pacientes de más de 65 años de edad, pérdida de sangre durante la intervención ≥500 ml y líquidos intravenosos >5 litros. Éstos se comparan de manera favorable con cistectomía radical abierta. Otros estudios sugieren que, entre las ventajas del método robótico se incluyen pérdidas de sangre reducidas, estancia más corta en el hospital y reanudación temprana de la dieta regular (Wang, *et al.*, 2008).

CIRUGÍAS DE LAS VÍAS URINARIAS SUPERIORES

▶ Pieloplastía

El tratamiento de la obstrucción de la unión ureteropélvica (UPJ) ha evolucionado y se han intentado varios métodos, incluida la cirugía abierta tradicional, endoscópica y laparoscópica/robótica. Las opciones de operación abierta incluyen los tipos con desmembramiento, de colgajo e incisional-entubada, con base en anatomía ureteral específica, tamaño de la pelvis renal y presencia o ausencia de un vaso renal cruzado. Todo esto se ha aplicado usando laparoscopia pura o asistencia robótica, y los resultados deben compararse contra el valor de referencia de las técnicas abiertas, con series contemporáneas que reportan éxito en > 90% de casos.

La primera pieloplastía laparoscópica en adultos se reportó en 1993, cuando se realizó una pieloplastía con desmembramiento similar a la técnica abierta. Desde esa época se han reportado series más grandes de pieloplastías laparoscópicas con resolución de obstrucción de UPJ en >90%. Muchos lo considerarían la referencia, hoy en día, en el tratamiento de casos de obstrucción de UPJ en adultos. No obstante, la siguen realizando en gran medida cirujanos experimentados en centros de referencia académicos, dada la baja incidencia de desafíos en la condición y las técnicas para la reconstrucción compleja, incluido el corte de la pelvis y el uréter y sutura posterior. La asistencia robótica se reportó por primera vez para pieloplastía en 2002, debido a la posibilidad de facilitar el trabajo personalizado en la pelvis y el uréter, y la sutura de la anastomosis. Los resultados han sido excelentes, y la resolución a corto plazo de la obstrucción de UPJ es >95%; muchas de estas series han incluido casos de obstrucción de UPJ secundaria a tratamiento fallido previo (p. ej., endopielotomía) (Singh, *et al.*, 2010). Hemal y colaboradores (2010) compararon la pieloplastía robótica y laparoscópica en 60 pacientes. Las ventajas del método robótico incluyeron un tiempo de operación más corto, menos pérdida de sangre y hospitalización más corta (dos en comparación con 3.5 días), además de índices de éxito similares (97% robótico en comparación con 100% laparoscópico).

Mufarrij y colaboradores (2008) reportaron la experiencia de pieloplastía robótica combinada en 140 pacientes en tres centros médicos. El tiempo de operación medio fue de 217 minutos con longitud de estancia de 2.1 días. La resolución de la obstrucción de UPJ en el primer estudio imagenológico de seguimiento fue de 96%, el índice de complicación fue de 10% y el seguimiento medio fue de 29 meses. Gupta y colaboradores (2010) reportaron resultados similares en 85 pacientes, con 97% de éxito en seguimiento a 14 meses.

▶ Nefrectomía parcial

El tratamiento de tumores renales ha evolucionado con rapidez en los últimos 20 años, con el advenimiento de técnicas laparoscópicas, además de la aplicación de tecnologías ablativas. La primera nefrectomía laparoscópica radical, realizada en 1990, representó un cambio hacia la cirugía renal con mínima invasión, y datos posteriores han probado que el control de cáncer equivalente se ha logrado mediante técnica laparoscópica. Los excelentes resultados oncológicos, combinados con la facilidad de extirpar por completo el riñón, aún para masas pequeñas, han contribuido a la subutilización relativa de la cirugía que preserva nefronas (Dulabon, *et al.*, 2010). En publicaciones recientes se ha sugerido que deben hacerse mayores esfuerzos para preservar la mayor cantidad posible de parénquima renal, y que es necesario realizar con más frecuencia la nefrectomía parcial (McKiernan, *et al.*, 2002; Huang, *et al.*, 2006). Sin embargo, la nefrectomía abierta parcial se ha visto como una operación difícil debido a la morbilidad del paciente, la expectativa de hemorragia significativa y las preocupaciones que rodean a los márgenes quirúrgicos. Todos estos factores son relevantes en el análisis de la nefrectomía parcial laparoscópica. A pesar del hecho de que la primera nefrectomía parcial laparoscópica se reportó en 1993, la aceptación y diseminación fue más o menos lenta, debido a las aptitudes técnicas que se necesitan para asegurar la escisión completa del tumor y para lograr la hemostasia.

Series grandes de cirujanos laparoscópicos con gran experiencia confirman la adecuación oncológica de la nefrectomía parcial laparoscópica, además de la seguridad y el bajo riesgo de complicaciones. La instrumentación mejorada, como pinzas vasculares y de bulldog, y la aplicación de fuentes de energía facilitaron la escisión de tumores y la renorrafia. Sin embargo, aún hay preocupaciones relacionadas con la lesión renal, dado el tiempo isquémico necesario para el procedimiento, que suele realizarse con más frecuencia sin hipotermia renal. Por tanto, se ha propuesto la ayuda manual como auxiliar para reducir el tiempo de isquemia por calor. De igual manera, el robot también puede facilitar la nefrectomía parcial con invasión mínima, al facilitar aspectos específicos y, por tanto, acortar la duración de la oclusión vascular. La nefrectomía parcial con mínima invasión, laparoscópica o robótica, es una operación desafiante que requiere escisión meticulosa del tumor, control de la hemorragia y cierre del sistema colector, con la necesidad simultánea de prontitud y el riesgo de hemorragia significativa.

Gettman y colaboradores (2004) reportaron la serie inicial de procedimientos de nefrectomía parcial empleando el robot Da Vinci. Demostraron que la operación fue factible, sin caso de conversión a abierta, y tiempo de operación que promediaba 215 minutos. En ocho de los 13 casos, el enfriamiento renal se logró mediante una sonda intraarterial, mientras que el resto fue sometido a nefrectomía parcial con pinzamiento vascular único (isquemia cálida). Otro informe comparó resultados entre nefrectomía parcial robótica realizada por un cirujano abierto experimentado y nefrectomía parcial laparoscópica realizada por expertos laparoscópicos experimentados (Deane, *et al.*, 2008). No hubo diferencias significativas en tiempo de operación, pérdida sanguínea operativa y tiempo de isquemia cálida, lo que sugiere que la asistencia robótica pudo ayudar a los menos experimentados con la laparoscopia a lograr buenos resultados. En un estudio más grande, contemporáneo, con un solo cirujano, no se encontró diferencia en las técnicas en relación con la pérdida de sangre y los márgenes quirúrgicos positivos; sin embargo, el método robótico tuvo ventajas de operación más corta y tiempo de isquemia cálida, además de longitud de la hospitalización (Wang, *et al.*, 2009).

En los últimos tres años, cuantiosas publicaciones han confirmado la factibilidad de la nefrectomía parcial robótica con resultados similares a la nefrectomía parcial laparoscópica (Scoll, *et al.*, 2010; Benway, *et al.*, 2009). Los porcentajes de margen quirúrgico positivo son de <5% y suelen presentarse complicaciones en <10% de los pacientes. Las posibles complicaciones son infección de la herida, fuga urinaria/urinoma e íleo. Entre las principales complicaciones se incluye hemorragia y necesidad de conversión a cirugía abierta.

Se han desarrollado y probado técnicas más recientes para obtener hemostasia, incluido el uso de fármacos hemostáticos, dispositivos de energía térmica, y suturas novedosas y ayudas de sutura. Además, se ha realizado pinzamiento selectivo de ramas de la arteria renal u omisión/liberación temprana de oclusión vascular para reducir la posibilidad de lesión renal. Estas modificaciones han permitido que los cirujanos se acerquen a los tumores más difíciles (>4 cm, ubicación endofítica, diversas masas y localizadas adyacentes al hilio renal y los grandes vasos). Se necesitan datos a largo plazo para confirmar control de cáncer equivalente a nefrectomía radical, nefrectomía parcial abierta, o ambas, y preservación de la función renal. Sin embargo, la mayoría está de acuerdo en que la disponibilidad del robot permite que realicen el procedimiento cirujanos con menos experiencia en la laparoscopia, además de que acorta la curva de aprendizaje para la operación.

CIRUGÍAS PEDIÁTRICAS

En urología, la asistencia robótica se ha aplicado a casi toda operación pediátrica que se ha logrado por vía laparoscópica. Las ventajas pueden ser mayores en este dominio, debido a la preponderancia de los procedimientos reconstructivos, en lugar de los ablativos. Por el contrario, la población pediátrica plantea desafíos únicos (espacio de trabajo limitado dentro del cuerpo, necesidad de puertos e instrumentos más pequeños, acceso restringido para el paciente más pequeño debido al carrito quirúrgico grande, y la experiencia táctil limitada sobre tejido delicado). Además, los beneficios relativos de la cirugía de mínima invasión en la recuperación posoperatoria y la morbidad pueden ser menos significativos que en los adultos. Aunque una encuesta de satisfacción paterna con la pieloplastía abierta y robótica que emplea una cirugía validada demostró mayor satisfacción con el método robótico, las diferencias no fueron tan grandes como se anticipaba (Freilich, *et al.*, 2010).

La operación con asistencia robótica más común en niños es la pieloplastía, y la experiencia acumulativa temprana mostró que los resultados no tienen diferencia significativa con la pieloplastía abierta (Lee, *et al.*, 2006; Olsen, *et al.*, 2007). Se espera el éxito en >95% de los casos con porcentajes de complicación <20%. Otras aplicaciones del robot son heminefrectomía para fragmentos polares no funcionales en un sistema duplicado, reimplantación ureteral extravesical y aumento vesical. El papel de la robótica en operaciones como suprarrenalectomía y nefrectomía total es poco claro, debido a la facilidad para realizar el procedimiento mediante laparoscopia tradicional y la imposibilidad de aprovechar la destreza agregada y la precisión proporcionada por el robot.

CIRUGÍA ROBÓTICA EN UN SOLO SITIO

La variación más reciente de la cirugía urológica de mínima invasión es el uso de una sola incisión; a través de ella se introducen todos los instrumentos y el laparoscopio, y se realiza el procedimiento, a lo que se le denomina mejor como cirugía laparoendoscópica de un solo sitio (LESS). Se han desarrollado herramientas para facilitar la cirugía y la ergonomía, incluidos laparoscopios más pequeños con punta que se puede desviar, instrumentos laparoscópicos doblados y articulados, y sistemas de acceso de un solo puerto. Un desafío mayor de LESS es la necesidad de adaptarse a nuevos instrumentos laparoscópicos y los "golpes de espada" y el cruce de instrumentos dentro y fuera del cuerpo. El robot Da Vinci se ha aplicado con éxito a LESS en la realización de prostatectomía, nefrectomía radical y parcial, y pieloplastía con desmembramiento (Kaouk, *et al.*, 2008). Se espera que refinamientos adicionales del sistema robótico permitan mejor adaptación a LESS, y se han desarrollado y probado hace poco.

RELACIÓN ENTRE COSTO Y EFECTIVIDAD

Una crítica importante del sistema robótico es la relacionada con los costos financieros. Cada sistema quirúrgico Da Vinci vale casi 1.5 millones de dólares y presenta requisitos de mantenimiento anual de casi 100 000 dólares. Además, los costos de desechables relacionados con el robot exceden los de la laparoscopia tradicional. Bolenz y colaboradores (2010) compararon los costos relacionados con los métodos robóticos, laparoscópicos y de prostatectomía abierta para cáncer de próstata en 643 pacientes tratados en un periodo de más de seis años. La prostatectomía robótica estaba relacionada con los costos más elevados, debido a las diferencias en los suministros quirúrgicos y el costo de la sala de operaciones. Aún con mejoras en el tiempo de operación, el rápido tiempo del alta y el aumento en el volumen quirúrgico, es probable que la prostatectomía robótica siga siendo más cara que otras técnicas (Lotan, 2010). Debido a la mejora no probada en los resultados con asistencia robótica, los médicos deben tener precauciones en la aplicación completa a todas las operaciones de mínima invasión, y deben hacerse intentos para estudiar de manera sistemática tecnologías quirúrgicas más recientes. En el futuro, estos factores económicos deben adquirir más relevancia para cirujanos y pacientes, debido a la gran elevación en los precios del cuidado de la salud, mayor escrutinio de los resultados y calidad del cuidado, y medidas inevitables de corte de costos en la era de la reforma del cuidado de la salud.

CAPACITACIÓN EN ROBÓTICA

La introducción y proliferación de nuevas tecnologías y técnicas quirúrgicas ha planteado preguntas que se relacionan con la mejor manera de capacitar a urólogos residentes y practicantes. En la actualidad, no hay sistemas establecidos para asegurar la competencia y seguridad del cirujano con la cirugía urológica robótica. Estas preguntas han sido planteadas por un panel de expertos (Zorn, *et al.*, 2009), y debe esperarse que directrices futuras ayuden a estandarizar el proceso de educación, capacitación, supervisión y credencialización en robótica.

BIBLIOGRAFÍA

Prostatectomía radical

Ahlering TE *et al.*: Robot-assisted versus open radical prostatectomy: A comparison of one surgeon's outcomes. Urology 2004; 63:819. [PMID: 15134953]

Badani KK *et al.*: Evolution of robotic radical prostatectomy: Assessment after 2766 procedures. Cancer 2007; 110:1951. [PMID: 17893904]

Barocas DA *et al.*: Robotic assisted laparoscopic prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer: Comparison of short-term biochemical recurrence-free survival. J Urol 2010; 183:990. [PMID: 20083261]

Chan RC *et al.*: Effect of a large prostate gland on open and robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int 2008; 101:1140. [PMID: 18399829]

Coelho RF *et al.*: Early complication rates in a single-surgeon series of 2500 robotic-assisted radical prostatectomies: Report applying a standardized grading system. Eur Urol 2010; 57(6):945-952. [PMID: 20181424]

Hu JC *et al.*: Comparative effectiveness of minimally invasive vs. open radical prostatectomy. JAMA 2009; 302:1557. [PMID: 19826025]

Joseph JV *et al.*: Robotic extraperitoneal radical prostatectomy: An alternative approach. J Urol 2006; 175:945. [PMID: 16469589]

Lasser MS *et al.*: An unbiased prospective report on perioperative complications of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Urology 2010; 75:1083. [PMID: 20110114]

Menon M *et al.*: Vattikuti Institute prostatectomy: Contemporary technique and analysis of results. Eur Urol 2007; 51:648. [PMID: 17097214]

Murphy DG *et al.*: Operative details and oncological and functional outcome of robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: 400 cases with a minimum of 12 months follow-up. Eur Urol 2009; 55:1358. [PMID: 19147274]

Novara G *et al.*: Prospective evaluation with standardized criteria for postoperative complications after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol 2010; 57:363. [PMID: 19944519]

Patel VR *et al.*: Robotic radical prostatectomy: Outcomes of 500 cases. BJU Int 2007; 99:1109. [PMID:17437441]

Patel VR *et al.*: Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: Perioperative outcomes of 1500 cases. J Endourol 2008; 22:2299. [PMID: 18837657]

Patel VR *et al.*: Continence, potency and oncological outcomes after robotic-assisted radical prostatectomy: Early trifecta results of a high-volume surgeon. BJU Int 2010; 106(5):696-702. [PMID: 20707793]

Smith JA Jr *et al.*: A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. J Urol 2007; 178:2385. [PMID: 17936849]

Tewari A *et al.*: Cancer control and the preservation of neurovascular tissue: How to meet the competing goals during robotic radical prostatectomy. BJU Int 2008; 101:1013. [PMID: 18261153]

Zorn KC *et al.*: da Vinci robot error and failure rates: Single institution experience on a single three-arm robot unit of more than 700 consecutive robot-assisted laparoscopic radical prostatecomies. J Endourol 2007a; 21:1341. [PMID: 18042027]

Zorn KC *et al.*: Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: Functional and pathologic outcomes with interfascial nerve preservation. Eur Urol 2007b; 61:755. [PMID: 17084520]

Cistectomía radical

Hellenthal NJ *et al.*: Surgical margin status after robot assisted radical cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. J Urol 2010; 184:87. [PMID: 20478596]

Kauffman EC *et al.*: Critical analysis of complications after robotic-assisted radical cystectomy with identification of preoperative and operative risk factors. BJU Int 2010; 105:520. [PMID: 19735257]

Nix J *et al.*: Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: Perioperative and pathologic results. Eur Urol 2010; 57:196. [PMID: 19853987]

Parra RO *et al.*: Laparoscopic cystectomy: Initial report on a new treatment for the retained bladder. J Urol 1992; 148:1140. [PMID: 1404624]

Pruthi RS *et al.*: Robotic radical cystectomy for bladder cancer: Surgical and pathological outcomes in 100 consecutive cases. J Urol 2010; 183:510. [PMID: 20006884]

Wang GJ *et al.*: Robotic vs. open radical cystectomy: Prospective comparison of perioperative outcomes and pathological measures of early oncological efficacy. BJU Int 2008; 101:89. [PMID: 17888044]

Yuh B *et al.*: Short-term quality-of-life assessed after robot-assisted radical cystectomy: A prospective analysis. BJU Int 2009; 103:800. [PMID: 19021613]

Pieloplastía

Gupta NP *et al.*: Outcome analysis of robotic pyeloplasty: A large single-centre experience. BJU Int 2010; 105:980. [PMID: 19874304]

Hemal AK *et al.*: Laparoscopic pyeloplasty versus robotic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction: A series of 60 cases performed by a single surgeon. Can J Urol 2010; 17:5012. [PMID: 20156381]

Mufarrij PW *et al.*: Robotic dismembered pyeloplasty: A 6-year, multi-institutional experience. J Urol 2008; 180:1391. [PMID: 18707739]

Singh I *et al.*: Robot-assisted pyeloplasty: Review of the current literature, technique and outcome. Can J Urol 2010; 17:5099. [PMID: 20398449]

Nefrectomía parcial

Benway BM *et al.*: Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors: A multi-institutional analysis of perioperative outcomes. J Urol 2009; 182:866. [PMID: 19616229]

Deane LA *et al.*: Robotic versus standard laparoscopic partial/wedge nephrectomy: A comparison of intraoperative and perioperative results from a single institution. J Endourol 2008; 22:947. [PMID: 18397157]

Dulabon LM *et al.*: Trends in renal tumor surgery delivery within the United States. Cancer 2010; 116:2316. [PMID: 20225227]

Gettman MT *et al.*: Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: Technique and initial clinical experience with DaVinci robotic system. Urology 2004; 64:914. [PMID: 15533477]

Huang WC *et al.*: Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: A retrospective cohort study. Lancet Oncol 2006; 7:735. [PMID: 16945768]

McKiernan J *et al.*: Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. Urology 2002; 59:816. [PMID: 12031359]

Scoll BJ *et al.*: Robot-assisted partial nephrectomy: A large single-institutional experience. Urology 2010; 75:1328. [PMID: 20080290]

Wang AJ *et al.*: Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: Single-surgeon analysis of >100 consecutive procedures. Urology 2009; 73:306. [PMID: 19038419]

Operaciones pediátricas

Freilich DA *et al.*: Parental satisfaction after open versus robot assisted laparoscopic pyeloplasty: Results from modified Glasgow Children's Benefit Inventory Survey. J Urol 2010; 183:704. [PMID: 20022046]

Lee RS *et al.*: Pediatric robot assisted laparoscopic dismembered pyeloplasty: Comparison with a cohort of open surgery. J Urol 2006; 175:683. [PMID: 16407025]

Olsen LH *et al.*: Pediatric robot assisted retroperitoneoscopic pyeloplasty: A 5-year experience. J Urol 2007; 178; 2137. [PMID: 17870122]

Cirugía robótica en un solo sitio

Kaouk JH *et al.*: Robotic single-port transumbilical surgery in humans: Initial report. BJU Int 2008; 103:366. [PMID: 18778351]

Relación entre costo y efectividad

Bolenz C *et al.*: Cost comparison of robotic, laparoscopic, and open radical prostatectomy for prostate cancer. Eur Urol 2010; 57:453. [PMID: 19931979]

Lotan Y: Economics of robotics in urology. Curr Opin Urol 2010; 20:92. [PMID: 19875963]

Capacitación en robótica

Zorn KC *et al.*: Training, credentialing, proctoring and medicolegal risks of robotic urological surgery: Recommendations of the society of urologic robotic surgeons. J Urol 2009; 182:1126. [PMID: 19625032]

Instrumentación retrógrada de las vías urinarias

11

Marshall L. Stoller, MD

La capacidad renal de manipular las vías urinarias sin la necesidad de una incisión quirúrgica abierta diferencia a la urología de otras disciplinas. Esta intervención puede requerirse para fines diagnósticos o terapéuticos (o ambos). Es clave el conocimiento de varias sondas, guías, endoprótesis, endoscopios e instrumental relacionados para ayudar a los médicos a completar sus tareas deseadas. La manipulación de las vías urinarias debe realizarse de manera gentil; no es necesario forzar los instrumentos. Una comprensión de la anatomía y la instrumentación alterna debe permitir que los médicos realicen su tarea con fineza. El paciente debe comprender el procedimiento propuesto y las posibles complicaciones. Por ejemplo, el intento de colocar una sonda ureteral retrógrada para drenar un riñón infectado puede conducir, al final de cuentas, a nefrostomía percutánea si el cirujano es incapaz de lograr el drenaje retrógrado. Es tan importante saber cuándo detenerse como cuándo empezar.

Muchos procedimientos se realizan en hospitalización o en un consultorio de cistoscopia adecuado bajo anestesia local. Es más probable que un paciente que está cómodo, informado y que siente seguridad coopere y tolere el procedimiento. Un médico que está familiarizado con la instrumentación propuesta y que comprende sus limitaciones y opciones se gana la confianza del paciente.

La manipulación de las vías urinarias puede producir una lesión significativa. Los procedimientos prolongados anticipados deben cubrirse con antibióticos apropiados, dirigidos por urocultivos y análisis de sensibilidades previos a la intervención. El uso generoso de un lubricante soluble en agua y la irrigación a presión baja disminuyen la probabilidad de infecciones iatrogénicas significativas. El posicionamiento del paciente es tan importante como la elección de la instrumentación adecuada. Los puntos de presión deben identificarse y acojinarse de manera adecuada, sobre todo cuando el paciente se coloca en la posición de litotomía dorsal. Además, las piernas deben asegurarse en sus estribos para evitar lesiones accidentales, como las que podrían resultar de un golpe en la pierna por parte del cirujano después de un reflejo obturador no esperado durante la cirugía endoeléctrica.

SONDAJE URETRAL

El sondaje uretral es la manipulación retrógrada más frecuente realizada en las vías urinarias. Las sondas se colocan para drenar la vejiga durante los procedimientos quirúrgicos que requieren anestesia y después de éstos, para evaluar la diuresis en pacientes con enfermedad crítica, para recolectar muestras de orina confiables, para evaluación urodinámica, para estudios radiográficos (como cistografías) y para evaluar orina residual. Estas sondas pueden dejarse de manera permanente con un globo de autorretención, como se hace con la sonda de Foley. Un procedimiento de entrada y salida para drenar una vejiga no requiere un dispositivo de autorretención. La lubricación adecuada y la frecuencia suficiente para mantener la vejiga en volúmenes razonables son fundamentales y debe ponerse énfasis en que el paciente se realice un autosondaje intermitente; la esterilidad es secundaria. En contraste, cuando se deja una sonda permanente es importante usar una técnica estéril.

▶ Técnica de sondaje

A. En hombres

El pene debe colocarse de manera que apunte hacia el ombligo para reducir el ángulo agudo a medida que la sonda atraviesa la uretra bulbar. En casi todos los casos, la sonda pasa sin dificultad. Cuando surgen dificultades, resulta fundamental una recopilación cuidadosa de antecedentes que se relacione con manipulaciones urológicas previas. Las estenosis no son poco frecuentes y pueden ocurrir después de la cirugía endourológica. Las estenosis uretrales pueden encontrarse desde el meato hasta el cuello vesical. Los antecedentes de una lesión en silla de montar pueden sugerir una estenosis uretral bulbar. La lubricación adecuada, inyectada en la uretra, y la instrucción al paciente para que relaje su piso pélvico facilitan el paso más allá del rabdoesfínter estriado. Debe usarse una sonda de calibre grueso, de casi 18F. Las sondas estrechas, rígidas y pequeñas tienen mayores posibilidades de crear pasajes falsos y posible perforación. Las sondas con punta de Coudé (con codo) a menudo ayudan a negociar un cuello elevado de la vejiga, como se ve en la hiperplasia prostática benigna. Con las sondas de Foley con autorretención, es importante que el avance completo hasta la válvula con codo se haga hasta el meato o hasta el retorno urinario completo. El inflado prematuro del globo (mientras está en la uretra) puede producir un dolor agudo y una posible ruptura uretral. Esto debe destacarse para el personal de enfermería auxiliar que trata con pacientes que no tienen la capacidad de comunicarse de manera efectiva, porque bajo estas circunstancias, la ruptura uretral sólo puede presentarse después de que es evidente una fuerte infección.

B. En mujeres

Puede ser difícil identificar el meato, sobre todo en pacientes con obesidad o hipospadias. Puede resultar útil la tracción lateral y hacia fuera en los labios y el uso del pico posterior de un espéculo vaginal. Con instrucción adecuada y un espejo para visualizar el meato, las mujeres pueden aprender a sondarse por sí mismas. Para sondajes repetidos, un dedo insertado en la vagina puede ayudar a guiar la sonda.

C. Colocación y retiro difícil

Cuando no puede colocarse una sonda uretral, es posible usar guías filiformes y seguidoras. Las guías filiformes estrechas son rígidas y pueden perforar la uretra si se usa demasiada fuerza. Por tanto, el avance gentil debe detenerse cuando se encuentre resistencia, y debe dejarse en el lugar la guía filiforme inicial. Deben colocarse una segunda y tercera guías filiformes, y tal vez otras adicionales, junto a las sondas previas, con la esperanza de que la sonda existente ocupe pasos falsos o giros tortuosos. Con el tiempo, debe pasarse una de las guías filiformes y enrollarse en la vejiga. Puede usarse un adaptador de tornillo al final de la guía filiforme para conectar seguidores cada vez más largos para dilatar la uretra estrechada. Después de la dilatación adecuada, debe colocarse una sonda de Council de punta abierta en la guía filiforme y en la vejiga. Si en cualquier etapa se encuentra un problema o resistencia indebida, el procedimiento debe abortarse y debe colocarse una cistostomía suprapúbica para lograr un drenado adecuado.

Las sondas permanentes deben asegurarse a un sistema cerrado de drenado por gravedad. El drenaje conectado a sondas debe colocarse para limitar las torsiones dependientes y, por tanto, limitar las burbujas de aire que a menudo reducen la evacuación de la vejiga. Para las necesidades a largo plazo en hombres, la sonda debe asegurarse en la pared abdominal para reducir la presión de la tracción uretral y la formación de posibles estenosis. El cuidado meatal es necesario para asegurar el egreso adecuado de secreciones uretrales.

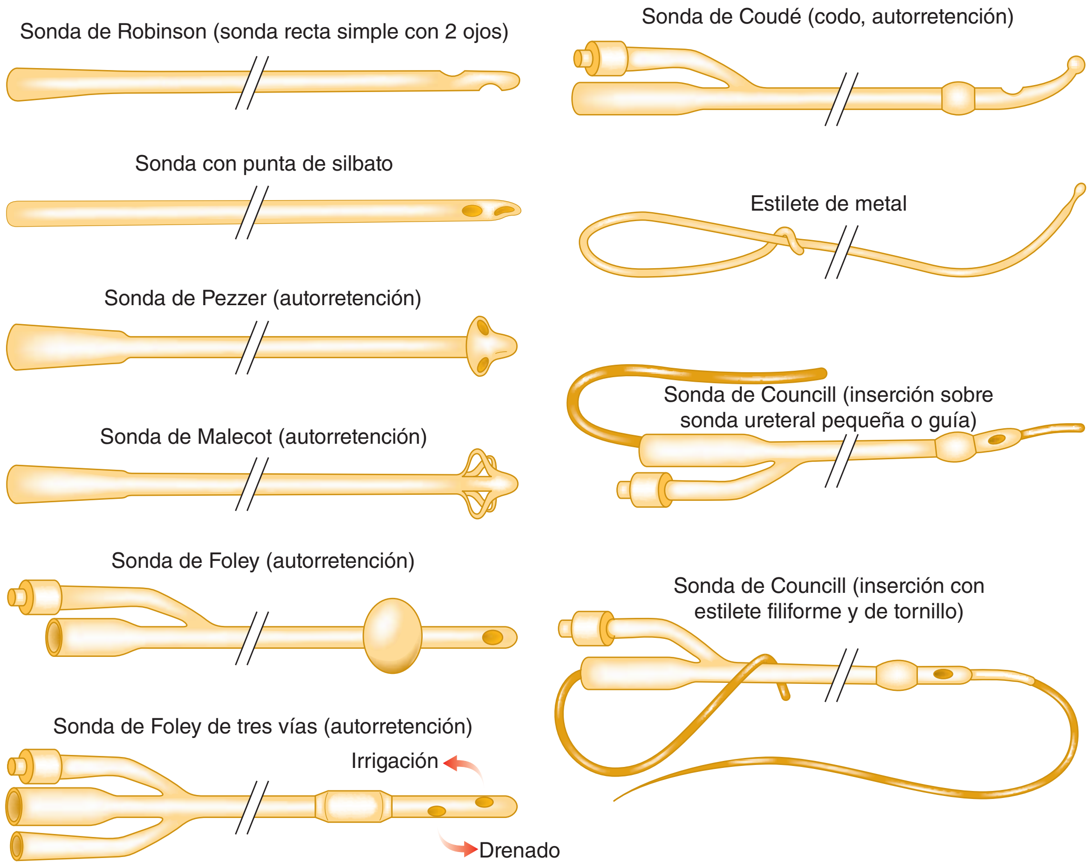
La dificultad es mucho menos común cuando se retiran sondas uretrales permanentes. Aquí, el globo de retención se desinfla antes de retirarlo. En ocasiones, el globo no puede desinflarse. La inspección de la válvula a menudo revela un problema. Se puede hacer un corte proximal a la válvula con la esperanza de evacuar el contenido del globo, pero esto no siempre se hace con éxito. Otras opciones son la punción transperineal o transabdominal con globo (mejor con guía ecográfica), o inyección de un agente orgánico, como a través del puerto de globo (con una vejiga llena para evitar cistitis química) para disolver la pared del globo. Si no puede avanzarse la sonda, ni doblarse, debe sospecharse una sutura no intencional que tal vez se haya colocado durante una cirugía anterior; estas suturas pueden cortarse mediante el pequeño endoscopio pediátrico colocado a lo largo de la sonda de Foley. Otra complicación de las sondas uretrales es la incrustación, sobre todo cuando una sonda se deja por mucho tiempo.

Diseño de la sonda

Las sondas tienen diferentes tamaños, formas, tipos de material, número de luces y tipos de mecanismos de retención (figura 11.1). El tamaño estándar de los diámetros externos de la sonda y la mayor parte de los instrumentos endoscópicos se indica de acuerdo con la escala French de Charriére (unidades de 0.33 mm = 1 French [F] o 1 Charriére [Charr]). Por tanto, 3 F es igual a 1 mm de diámetro y 30 F es igual a 10 mm de diámetro.

La elección del tamaño de una sonda depende del paciente y el propósito. Las sondas de grueso calibre se usan para evacuar coágulos de sangre u otros residuos. Otras sondas se usan para estabilizar injertos después de uretroplastias abiertas, para la colocación de endoinjertos después de incisiones endoscópicas de estenosis, para dar soporte a sondas ureterales externas o para evaluar diuresis. Las sondas de triple luz (un puerto para inflar el globo y para la expulsión del aire, uno para el influjo del aire y otro para la salida de éste) tienen luces más pequeñas que las sondas de dos vías. Otras variables de la sonda son tamaño del globo y materiales de construcción; por lo general, sondas más pequeñas tienen globos más pequeños. Los globos grandes (como 30 ml) pueden inflarse a más de 50 ml para reducir la probabilidad de la migración del globo a la fosa prostática, sobre todo después de la resección transuretral de la próstata (TURP). Pueden usarse como dispositivos de tracción contra el cuello de la vejiga para controlar la hemorragia de la fosa prostática después de TURP.

La rigidez de la sonda, la relación entre diámetros interno y externo, y la biocompatibilidad dependen del material con el que está hecha la sonda. La sonda de látex estándar puede producir reacciones graves en pacientes con alergia al látex, que se ven con mayor frecuencia en quienes padecen mielomeningoceles. Las variedades de la silicona son buenas opciones en estas situaciones. La irritación de la mucosa disminuye cuando se usan sondas con bajo coeficiente de fricción. Se colocan hidrómeros en sondas para permitir la cobertura temporal, que crea una interfaz entre tejidos biológicos y la sonda externa; esta interfaz dura casi cinco días. Las coberturas de hidrogel permanente dura toda la vida de la sonda. La disminución del coeficiente de fricción de estas sondas conlleva una disminución en la irritación de la mucosa y mejor biocompatibilidad. Las sondas con una interfaz de duración mayor producen menor incrustación.


Sonda de Robinson (sonda recta simple con 2 ojos)
Sonda con punta de silbato
Sonda de Pezzer (autorretención)
Sonda de Malecot (autorretención)
Sonda de Foley (autorretención)
Sonda de Foley de tres vías (autorretención)
Irrigación
Drenado
Sonda de Coudé (codo, autorretención)
Estilete de metal
Sonda de Councill (inserción sobre sonda ureteral pequeña o guía)
Sonda de Councill (inserción con estilete filiforme y de tornillo)

▲ **Figura 11.1.** Técnicas de sondas uretrales, estilete de metal, sonda, y guía para inserción de sonda.

URETROSCOPIA

Para identificar la patología uretral y, además, el tratamiento, resulta útil la inspección endoscópica a través de uretroscopio con una lente de 0°. La estenosis puede identificarse o confirmarse después de los estudios radiográficos. Las estenosis se caracterizan por el estrechamiento circunferencial. La dilatación secuencial de estenosis uretrales al insertar sondas de tamaño creciente ejerce fuerzas de cizallamiento y desgarramiento a la mucosa y es probable que produzca cicatrización extendida. Por tanto, la recurrencia de estenosis es común si se ha terminado la dilatación uretral periódica. La dilatación con globo de una estenosis con dilatadores con globo de 7 a 9 F (que puede pasarse sobre las guías y se inflan hasta 30 F con presiones de hasta 15 atm) no ejercen fuerza de cizallamiento, pero los resultados a largo plazo son variables. Es posible hacer incisiones en las estenosis circunferenciales limitadas bajo visión directa con un bisturí frío endoscópico. La incisión suele hacerse en la posición de las 12 horas, adecuada para permitir el paso del uretroscopio. Entonces puede evacuarse la vejiga y puede usarse una irrigación adecuada si una incisión adicional produce hemorragia. Resulta difícil identificar la verdadera extensión y profundidad de una estenosis tan sólo con la vista porque la cicatrización puede afectar tejidos más profundos. Aquí, la ultrasonografía uretral es un coadyuvante.

Los divertículos uretrales pueden identificarse con uretroscopia. Puede colocarse una sonda a través del cuello del divertículo para ayudar a confirmar su ubicación durante la reparación quirúrgica abierta. La uretroscopia puede usarse para inyección directa de tinta en los escasos quistes del conducto de Müller retenidos, para identificar y extraer cuerpos extraños o cálculos raros, y para acceder a las lesiones sospechosas para biopsia. La uretroscopia permite el tratamiento endoscópico de los condilomas uretrales.

▶ Cistoscopia

La inspección endoscópica de las vías urinarias inferiores requiere irrigación, iluminación (fibra óptica) y auxiliares ópticos. La óptica y la iluminación se desplazan por el puerto de irrigación y de trabajo. Para optimizar una exploración completa, debe girarse el endoscopio rígido, y tal vez se requieran lentes de 0, 30, 70 y 120°. La presión suprapúbica facilita la inspección del domo de la vejiga, que a menudo tiene una burbuja de aire. Se requiere un método sistemático cuando se evalúan uretra, próstata, paredes vesicales, domo y cuello, y los orificios ureterales (incluidos ubicación, número, forma y carácter del eflujo). Debe evaluarse la vejiga en diferentes niveles de llenado. Sólo es después de la distensión de la vejiga que se ven glomerulaciones características y equimosis en pacientes con cistitis intersticial. La exploración rectal con el endoscopio en el lugar es informativa, sobre todo en la evaluación del tamaño de la próstata y la longitud de la uretra prostática. De manera similar, la exploración vaginal concomitante en mujeres puede ser útil para la evaluación de cistoceles.

Es importante elegir el líquido para irrigación durante la manipulación endoscópica. Hay líquidos conductores y no conductores. Los líquidos para irrigación conductores, como la solución salina y la solución de lactato sódico compuesta, serían inapropiados durante la cirugía endoeléctrica tradicional, porque el líquido irrigador difunde la carga eléctrica. Entre los líquidos no conductores se incluyen agua y glicina. El agua tiene una ventaja teórica de visibilidad creciente, y como es hipotónica, puede someter a lisis células tumorales. Si existe la posibilidad de mayor absorción intravascular, se prefieren los fármacos isoosmóticos u otros no hemolizantes a las soluciones hipotónicas.

La endoscopia rígida produce incomodidad, que puede reducirse al máximo con 1% de lidocaína por la uretra como anestésico local. Los endoscopios flexibles reducen la incomodidad del paciente y permiten la instrumentación en la posición de litotomía supina más que dorsal. Ahora se usan por rutina en un entorno de consultorio para vigilancia de hematuria, tumor, o ambos, y recuperación de endoprótesis de doble J. La videoendoscopia con campos de acción flexibles permite la visualización de la anatomía normal y anormal de los pacientes y, por tanto, ayuda a comprender su patología. La videoendoscopia reduce el contacto del líquido con el urólogo y puede ayudar a reducir la posible enfermedad del cuello cervical exacerbada con la postura alterada cuando se realiza la endoscopia sin vigilancia videoendoscópica. Sin embargo, hay desventajas. Los visores de campo de acción flexibles tienen puertos de irrigación más pequeños y no tienen una funda de trabajo. Como resultado, no pueden completarse el cambio de las lentes, la evaluación de la orina residual y la evacuación repetida de líquido irrigador sin retirar por completo el endoscopio. La endoscopia rígida permite una gran variedad de instrumentación, mejor visualización y mayor durabilidad.

La instrumentación similar a la usada para evaluar la uretra y la vejiga puede usarse para inspeccionar los depósitos urinarios en la continencia o las asas convencionales del íleon. Una sonda de Robinson o una de Foley colocada antes del endoscopio le da al operador una marca visual y un puerto de salida para que la irrigación mantenga el procedimiento a presión baja. Como opción, puede inflarse el globo de Foley e insertarse la sonda para expandir de manera transitoria el segmento intestinal con la esperanza de ayudar a identificar marcas o lesiones patológicas. La inspección endoscópica permite la identificación de cálculos, cuerpos extraños y tapones de moco, y también puede usarse en intubación de anastomosis ureterointestinales.

SONDAJE URETERAL

El sondaje ureteral es necesario en la realización de la pielografía retrógrada, la recolección de orina para exploración citológica de cultivos y la realización de biopsias en cepillo (figura 11.2). Otros procedimientos (figura 11.3) que requieren sondaje ureteral incluyen el drenado de un riñón obstruido debido a compresiones intrínsecas o extrínsecas y la colocación de una endoprótesis interna en doble J. Puede resultar difícil encontrar el orificio ureteral. La identificación de este último puede verse imposibilitada por sondas de Foley permanentes, infección, antecedentes de reimplantación ureteral o transplante renal. Primero debe tratarse de identificar el borde interuretérico y luego buscar un chorro de eflujo urinario. La variación de los volúmenes de la vejiga y el uso de azul de metileno intravenoso pueden ser de utilidad. Sin embargo, tal vez se necesiten de cinco a 20 minutos para que se excreten los fármacos intravenosos del orificio ureteral. Una vez que se identifica el orificio, las sondas se colocan sin complicaciones. Sin embargo, en el entorno de la hiperplasia prostática benigna con enganchado en J del uréter distal, cirugía retroperitoneal previa, reimplante del uréter, movilidad reducida de la extremidad inferior u otras anormalidades óseas, o edema o doblez secundario a cálculos ureterales que forman tapones a largo plazo, los procedimientos de sondaje pueden ser difíciles o imposibles. Un puente de Albiron ayuda a dirigir sondas y guías.

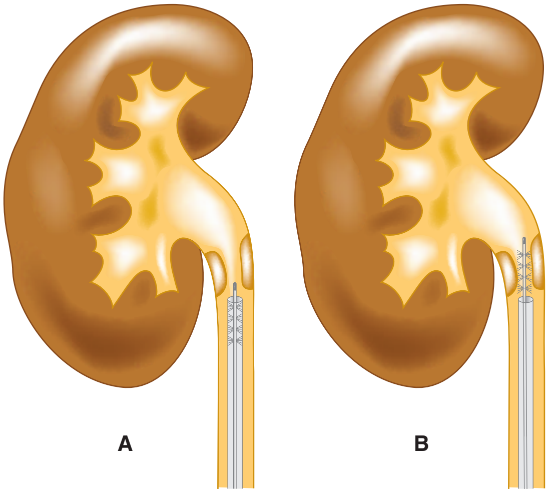
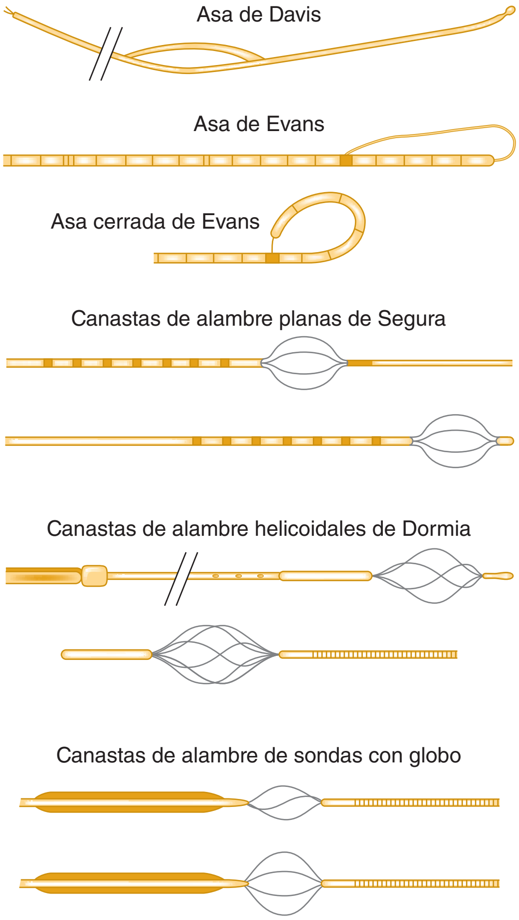


Figura 11.2. Cepillado de una lesión ureteral proximal. ***A:*** inserción del cepillo cubierto por una sonda. ***B:*** avance del cepillo a través de la lesión.

Hay muchas configuraciones de puntas de sonda (figura 11.4). Las sondas con punta de bellota o cono son excelentes para la pielografía retrógrada de rutina. Debe tenerse cuidado de eliminar el aire en la sonda antes de la inyección para evitar que se confunda aire con defecto de llenado. La fluoroscopia ayuda a determinar el volumen apropiado de material de radiocontraste para reducir la probabilidad de reflujo pielolinfático o pielovenoso, o ruptura del fondo. El sistema colector promedio contiene de 7 a 9 ml del material de contraste. Si se realiza bajo anestesia local, la distensión excesiva se reconoce por fuerte dolor en el flanco ipsilateral. Con inyecciones de


Asa de Davis
Asa de Evans
Asa cerrada de Evans
Canastas de alambre planas de Segura
Canastas de alambre helicoidales de Dormia
Canastas de alambre de sondas con globo

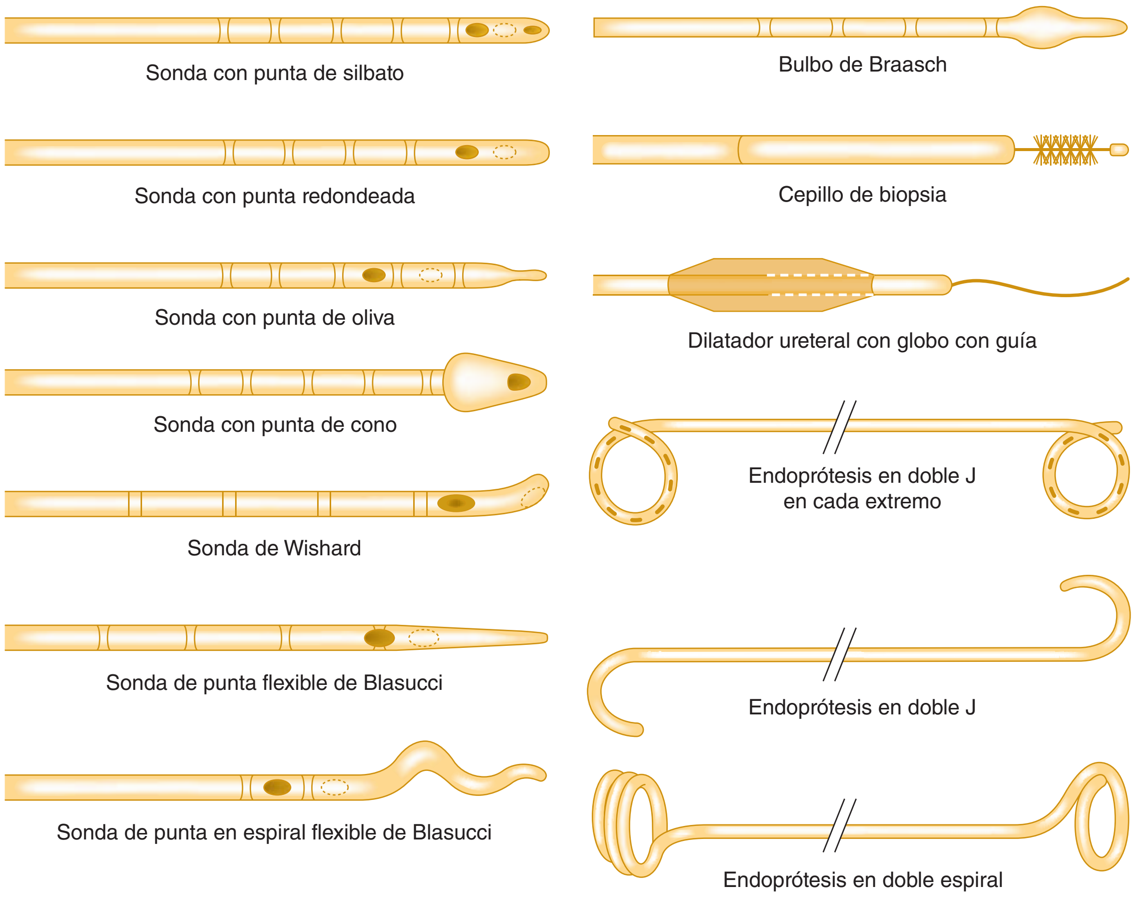
▲ **Figura 11.3.** Asas, canastas de alambre y canastas de alambre con sondas con globo para extracción de cálculos ureterales.

presión baja, no hay absorción sistemática de material de contraste. Una sonda con punta de Coudé permite una importante movilidad de la punta de la sonda con sólo torcerla; no hay necesidad de un movimiento exagerado del endoscopio. Esto resulta útil en orificios que resulta difícil identificar debido a edema o infiltración tumoral.

Para omitir ángulos marcados, debe intentarse primero el paso de una guía. Las guías rectas pueden volverse flexibles si tienen núcleos retraíbles, y esto facilita el paso frecuente. En ocasiones, son útiles las guías hidrofílicas con torque y punta de Coudé. Si el orificio puede tocarse con la punta de la guía pero ésta no logra avanzarse, la punta del endoscopio debe pivotearse hacia el orificio contralateral mientras la guía se avanza a través del endoscopio justo lo suficiente para mantener la guía en el orificio. Entonces ésta debe avanzarse contra la pared posterior de la vejiga, cambiando de manera efectiva la fuerza vectorial para que la guía pueda avanzarse a través de una fuerte deformidad en J (figura 11.5). Con la guía avanzada, también puede avanzarse una sonda de intercambio sobre la guía para la inyección de material de contraste, para intercambiarse después por otra guía o una sonda de extremo abierto. Una guía con punta de Coudé o punta flexible (con una guía central removible) puede avanzarse a través de estas sondas de intercambio para facilitar la omisión de cálculos o giros inesperados graves. Una maniobra de empuje y tirón (tirando de la sonda de intercambio mientras se empuja la guía) con frecuencia pone recto el uréter como resultado de la resistencia de la sonda de intercambio, lo que permite el avance de la guía. Para aumentar la resistencia, puede usarse una sonda ureteral con globo de oclusión, y una tracción gentil puede ayudar a enderezar un uréter torcido o tortuoso. Algunas maniobras útiles adicionales son la exhalación profunda, con lo que se eleva el diafragma, la presión cefálica externa por parte de un ayudante, o el posicionamiento del paciente en Trendelenburg.

Las sondas en doble J se usan para facilitar el drenado interno para la obstrucción a partir de la angulación ureteral y la compresión ureteral interna o externa; también se usan para ayudar a reducir la probabilidad de septicemia u obstrucción en la presencia de empedrado litiásico después de litotricia por onda de choque extracorporal. Las endoprótesis en doble J aumentan la luz interna del uréter. Este aumento puede usarse para ventaja propia en el entorno de un uréter estrecho. La colocación de una sonda en doble J y la posposición de la ureteroscopia por unos días reducen de manera significativa la dificultad del procedimiento posterior. Las endoprótesis en doble J interrumpen la peristalsis ureteral normal. Estas endoprótesis pueden colocarse sobre una guía con un extremo cerrado. Mediante la colocación adecuada del extremo proximal en la pelvis renal, la J debe proyectarse en la posición lateral cuando se ve en fluoroscopia o radiografía. La proyección de una posición anteroposterior sugiere una ubicación ureteral proximal. La colocación de la endoprótesis en J proximal puede confirmarse mediante ultrasonografía renal durante la colocación en pacientes embarazadas. Si es demasiado larga, el extremo distal puede producir síntomas fuertes e irritantes de micción; si es demasiado corta, es más probable que migre en sentido proximal más allá del orificio ureteral hacia el uréter. En las últimas situaciones, no puede asegurarse el drenado, y la endoprótesis debe extraerse con un ureteroscopio o atraparse con una canastilla para cálculos ureterales.

Debe informarse a los pacientes que se ha colocado una. Con frecuencia, no la perciben. Cuando la endoprótesis se deja por periodos prolongados, aumenta la probabilidad de incrustaciones, drenado deficiente y extracción difícil. Es poco claro si la endoprótesis en doble J facilita el drenado debido al que se da alrededor de la sonda o a través de varios agujeros laterales que comunican con la luz interna. Es probable que nuevas endoprótesis ureterales en doble J con bordes helicoidales mejoren la expulsión de cálculos ureterales mediante movimiento unidireccional tipo engrane sobre las crestas externas, durante el movimiento respiratorio y de la pared corporal. Otras complicaciones son migración distal en la vejiga, migración distal más allá del cuello vesical (lo que produce incontinencia urinaria total) y dolor en el


Sonda con punta de silbato
Bulbo de Braasch
Sonda con punta redondeada
Cepillo de biopsia
Sonda con punta de oliva
Dilatador ureteral con globo con guía
Sonda con punta de cono
Endoprótesis en doble J en cada extremo
Sonda de Wishard
Sonda de punta flexible de Blasucci
Endoprótesis en doble J
Sonda de punta en espiral flexible de Blasucci
Endoprótesis en doble espiral

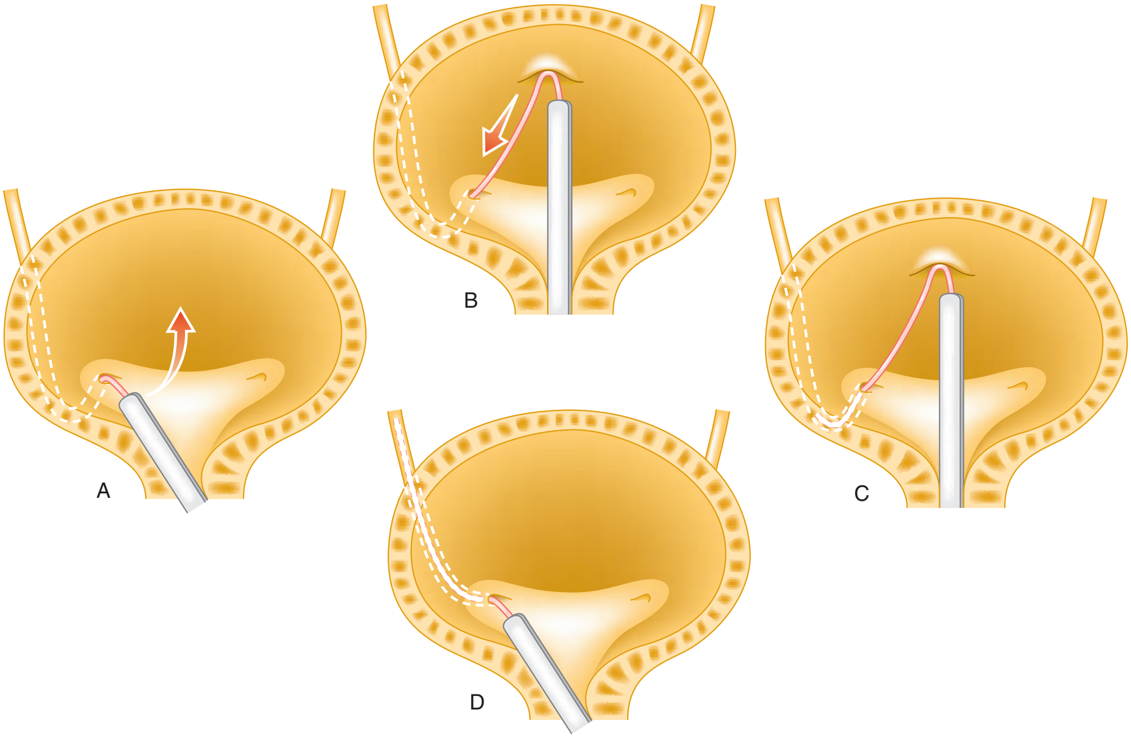
▲ **Figura 11.4.** Sondas ureterales y endoprótesis interna de retención automática.

flanco durante la micción secundaria a reflujo. La sonda puede eliminarse con fórceps a través de un cistoscopio flexible o rígido, o al tirar una cuerda que se ha unido al extremo distal de la sonda y que se deja salir por el meato. Aunque las sondas en doble J tienen posibles complicaciones, pueden ayudar a asegurar el drenado urinario interno.

Pueden usarse dilatadores con globo para facilitar el paso de los ureteroscopios (rígidos o flexibles; consúltese el capítulo 8) y extraer cálculos grandes intactos. Por rutina, los globos se pasan sobre una guía. Los globos tipo trama tienen una superficie externa rígida, desdoblada, que se acorta en sentido longitudinal cuando se infla. En contraste, las variedades sin trama están dobladas y se dificulta su paso después del inflado y desinflado inicial; sin embargo, su longitud no se acorta con el inflado. Los globos inflados a lo largo de los cálculos ureterales distales pueden producir una perforación de globo o una extrusión del cálculo fuera de la luz ureteral. El inflado del globo se logra mejor con la ayuda de jeringas en engrane o torque dirigidas con medidores de presión. Las vainas de acceso ureteral, a menudo elaboradas con una cubierta hidrofílica, pueden colocarse sobre una guía. Dilatan el uréter sin la necesidad de un globo ureteral y simplifican los pasos múltiples por el uréter.

La endopielotomía retrógrada es una opción a la reparación quirúrgica laparoscópica y abierta, y los métodos anterógrados percutáneos. Después de documentar el lugar exacto de la obstrucción de la unión ureteropélvica bajo control fluoroscópico, se avanza en la pelvis renal un guía de Lunderquist superrígida de 150 cm. Se retira el endoscopio y se avanza el dispositivo de endopielotomía retrógrada sobre la guía bajo control fluoroscópico. Después de que se dirige el alambre de incisión en sentido lateral, se infla el globo durante la cauterización. El éxito se alcanza en casi 80% de los pacientes. Una endoprótesis en doble J de endopielotomía interna, 14 F en el extremo proximal, colocada en silla de montar en la unión ureteropélvica, y terminada en punta a 6 u 8F mientras entra y se enrolla en la vejiga, o una endoprótesis ureteral en doble J 7 F de rutina se coloca sobre la guía rígida y se deja en su lugar durante seis semanas. La colocación de una sonda en doble J estándar antes de este procedimiento dilata el uréter y facilita el paso del dispositivo de endopielotomía retrógrada y la sonda en doble J de endopielotomía.

Se dispone de una gran selección de canastas endoscópicas para atrapar y retirar el material, incluidos cálculos, papilas mudadas, tumores voluminosos, bezoares micóticos y cuerpos extraños. Las canastas están diseñadas con o sin guías filifor-



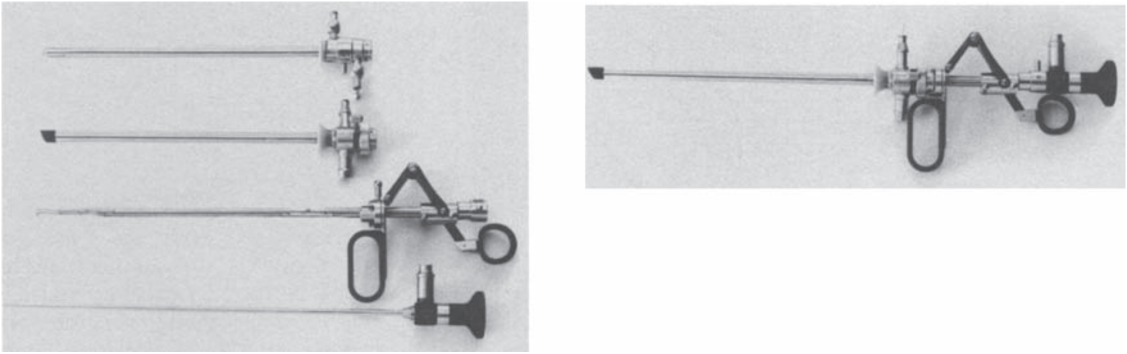
▲ **Figura 11.5.** Negociación de un orificio ureteral difícil. ***A:*** la guía atrapada en un orificio no puede avanzarse. ***B:*** el endoscopio se gira hacia el orificio contralateral. La guía permanece en el orificio. ***C:*** la guía se avanza contra la pared vesical. ***D:*** guía negociada más allá del ángulo.

mes y pueden avanzarse por cuenta propia o, con más frecuencia, a través de los puertos de trabajo de ureteroscopios flexibles y rígidos. Las canastas de alambre redondas pueden enrollarse para ayudar a atrapar el material de destino. Unas cuantas canastas de alambre (de dos a tres) se usan para material grande, mientras que cuantiosas canastas de alambre (de cuatro a seis) se usan para objetos pequeños o cuantiosos. Las canastas con alambre plano pueden atrapar los cálculos de manera efectiva. Sin embargo, si se tuerce, el alambre puede doblarse y transformarse en una orilla parecida a un cuchillo. Una vez que la canasta está atrapada, se debe asegurar que el endotelio no quede atrapado. La tracción suave ayuda a extraer estos materiales extraños. Puede ser difícil zafar las canastas atrapadas. En ocasiones, se debe cortar el mango y colocar el ureteroscopio a lo largo de la canasta para facilitar la extracción de ésta y del cálculo. Las canastas de nitinol tienen cubiertas redondeadas y reducen el posible traumatismo endotelial.

Pueden aplicarse inyecciones transuretrales a través de varios endoscopios. Los inyectables más recientes son pegamento de fibrina, bótox y fármacos formadores de masa para procedimientos con Deflux.

CIRUGÍA TRANSURETRAL

Los resectoscopios son endoscopios con vainas de 10 a 30F (figura 11.6) diseñados para cirugía transuretral; permiten a los urólogos extirpar, fulgurar o vaporizar tejido de las vías genitourinarias inferiores. La aplicación de una corriente alterna a frecuencias elevadas reduce las contracciones musculares y permite las propiedades de corte y coagulación. Para el corte, resulta óptima una onda sinusoidal pura, mientras que las ondas oscilantes atenuadas son mejores para la coagulación. Es posible combinar las dos ondas para permitir corte y coagulación al mismo tiempo. Es necesaria una placa de tierra, como un electrodo indiferente, por lo general aplicada sobre la cadera. La corriente de corte produce vaporización rápida del tejido, lo que permite que el asa de corte pase con facilidad a través del tejido con mínima resistencia, y que separe la capa, lo que permite el flujo fácil en la vejiga. La sucesión rápida de barridos de corte permite la escisión quirúrgica. En contraste, una corriente de coagulación produce una vaporización menos rápida y, por tanto, menor separación del tejido de la corriente de corte. Si un resectoscopio tradicional no corta el tejido, el operador debe revisar un asa de resección rota, un cable o un generador desconectado o un líquido irrigador conductor (como la solución salina) que difunde la corriente. En contraste, los resectoscopios plasmacinéticos o bipolares envían corriente de un extremo del asa del endoscópico al otro. Una corriente eléctrica elevada se genera de manera local en el asa y vaporiza el tejido de manera efectiva al contacto. Debido al diseño bipolar, los líquidos de irrigación conductores se usan

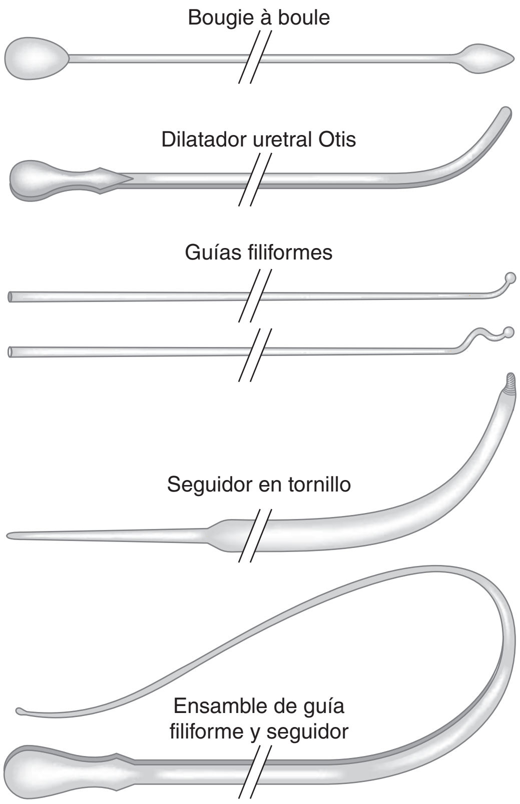


▲ **Figura 11.6.** Resectoscopio transuretral. ***Izquierda:*** vaina de flujo continuo, vaina estándar, elemento de trabajo con asa de corte, telescopio. ***Derecha:*** instrumento ensamblado.

con estos resectoscopios bipolares. La resección también puede realizarse de una manera similar con láseres.

Antes de la cirugía transuretral, la uretra debe calibrarse con sondas para asegurar que el resectoscopio se coloque con facilidad. Hay diversas variedades de sondas uretrales (figura 11.7). Puede usarse un uretrotomo Otis para hacer una incisión en la uretra en la posición de las 12 horas, con lo que disminuye la posibilidad de estenosis en uretras estrechas. Lo indicado es el uso generoso de lubricante soluble en agua. Antes de colocar el resectoscopio, debe inspeccionarse el asa para confirmar que carece de defectos y que se encuentren en la colocación apropiada que permita asegurar la retracción completa en la vaina, con lo que el tejido extirpado fluye con facilidad en la vejiga. Es posible colocar el endoscopio bajo visión directa, sobre todo si el paciente ha sido sometido a cistoscopia poco tiempo antes. Como opción, un obturador de Timberlake permite la colocación a ciegas de la vaina del resectoscopio. Los endoscopios más antiguos requieren que el operador retire de manera intermitente el elemento de trabajo para permitir la evacuación del contenido de la vejiga. Los endoscopios contemporáneos tienen un canal adicional para operación continua. Una opción es una sonda de drenado suprapúbica percutánea, que permite el flujo continuo máximo. La orientación con identificación de marcas, como el *veru montanum* y los orificios ureterales, antes de la resección reduce de manera importante las posibilidades de complicaciones. Las lesiones de la vejiga se resecan mejor con una distensión mínima de la vejiga para reducir la probabilidad de perforación. Puede usarse un electrodo de avispa para la coagulación de punto, en puntos hemorrágicos o lesiones patológicas. Puede usarse una bola giratoria para coagular grandes áreas. La resección transuretral puede usarse para resecar una próstata que obstruye, para drenar abscesos prostáticos, o para quitar el techo del conducto eyaculador en pacientes infértiles seleccionados.

TURP es el procedimiento probado con el tiempo para resección de tejido prostático y reducción de síntomas de obstrucción urinaria. En manos experimentadas, esto puede hacerse con complicaciones mínimas. Se están investigando nuevos procedimientos alternos, sobre todo con pacientes que constituyen riesgos anestésicos malos, cuya expectativa de vida es limitada, que presentan aversión a TURP. Se ha tratado a quienes tienen glándulas pequeñas o contracturas del cuello vesical mediante incisión transuretral de la próstata desde un punto apenas distal a los orificios ureterales al *veru montanum*. La uretroplastia transcistoscópica, también conocida como dilatación prostática con globo, dilata la uretra prostática bajo control visual y fluoroscópico. Es posible colocar espirales intrauretrales en pacientes de alto riesgo



▲ **Figura 11.7.** Sondas y dilatadores uretrales.

para evitar drenado con sondas permanentes. El tratamiento con termoterapia presenta temperaturas de 41 a 44°C durante 60 minutos. Los lóbulos medianos obstructores no son adecuados para estas técnicas. La ablación intersticial con láser de la próstata es otro método para el tratamiento de hipertrofia prostática. Se dispone de varios sistemas bipolares que permiten la vaporización de tejido prostático. La hemorragia es limitada, en comparación con las técnicas formales de resección, y toma más tiempo retirar una cantidad equivalente de tejido. Se necesitan estudios a largo plazo para comparar varias técnicas más recientes con TURP.

Hay varias técnicas de corte para la resección de una próstata obstructora durante TURP. Todas requieren buena visión, un operador cómodo, identificación de la cápsula quirúrgica y objetivos establecidos que se cumplan antes de iniciar etapas adicionales del procedimiento. Deben coagularse primero los vasos arteriales sangrantes y pulsátiles y luego la hemorragia venosa. En ocasiones, no es posible coagular los vasos arteriales sangrantes sin resección adicional de tejido. Debe disponerse de un bulbo de Ellik o una jeringa de pistón para evacuar el tejido resecado. En la conclusión del procedimiento, se debe asegurar resección y hemostasia adecuadas, y realizar una inspección en busca de fragmentos de tejido y posibles lesiones. Debe colocarse una sonda de Foley en la vejiga e irrigar para confirmar el flujo sin obstrucción y la hemostasia adecuada. Si se sospecha un trígono socavado, una sonda con punta de Coudé, un dedo en el recto o un estilete insertado en la sonda pueden ayudar a la colocación apropiada. El globo de Foley debe inflarse a 20 ml + 1 ml por cada gramo de tejido resecado. La tracción suave sobre la sonda puede ayudar a la hemostasia.

Por rutina, se adjuntan cámaras de video al visor mientras se realiza la cirugía transuretral. El uso de la cámara ayuda a reducir el riesgo de enfermedad de los discos cervicales y separa al cirujano de los productos sanguíneos. Se trata de un recurso excelente para mejorar la enseñanza de la cirugía endoscópica.

Algunas complicaciones agudas son ruptura vesical intra o extraperitoneal, perforación rectal, incontinencia, incisión del orificio ureteral con posible registro o estenosis, hemorragia, explosión de gas (sobre todo durante la resección de una lesión vesical en el domo en presencia de gas acumulado), epididimitis, septicemia y síndrome de resección transuretral. Este último está caracterizado por hiponatremia delirante que produce posible confusión, insuficiencia cardiaca congestiva o edema pulmonar. Es secundario a una gran cantidad de líquido absorbido, por lo general a través de la perforación de un sistema de baja presión como los sinusoides venosos. Si se observan perforaciones, sobre todo en los senos, debe reducirse la altura de la solución para irrigar, lograr la hemostasia y llevar el procedimiento a una conclusión rápida. Otras complicaciones son impotencia (con coagulación excesiva) y estenosis uretral. Después de un TURP adecuado, casi siempre ocurre eyaculación retrógrada.

CÁLCULOS DE LAS VÍAS INFERIORES

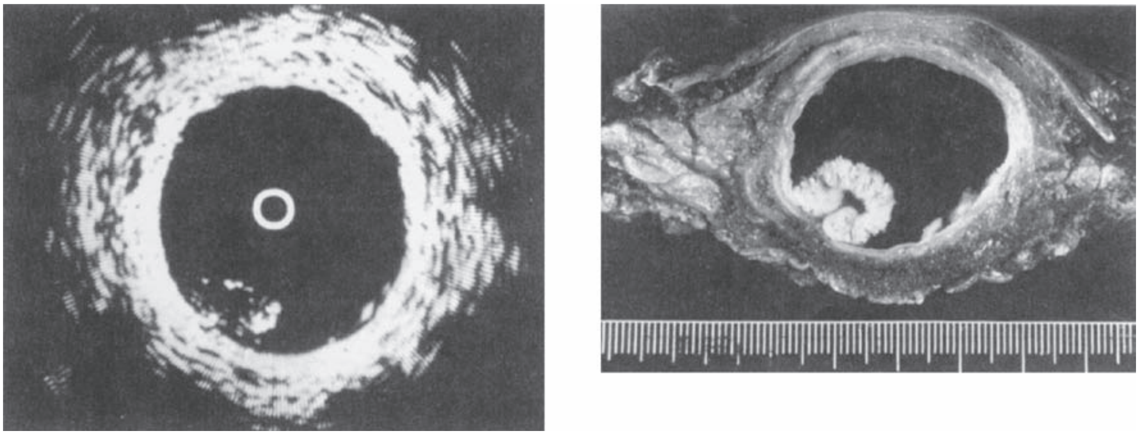
La mayor parte de los cálculos vesicales que se originan en las vías superiores pasan de manera espontánea por la uretra. En contraste, tal vez se necesite extracción endoscópica de los cálculos vesicales que resultan de la obstrucción de la vía de expulsión. Muchos de estos cálculos pueden expulsarse con los líquidos o extraerse con la ayuda de varios fórceps o un asa de resectoscopio. Para que los cálculos demasiado grandes pasen por una vaina endoscópica primero deben fragmentarse. El litotriptor visual con quijadas trituradoras o un mecanismo de golpe son efectivos. La introducción de estos dispositivos voluminosos puede ser peligrosa. Una vejiga distendida facilita la ubicación efectiva del cálculo sin lesionar la pared vesical. El doblado del litotriptor antes de pulverizar asegura que la pared vesical está libre del instrumento.

Otros métodos disponibles para fragmentar los cálculos vesicales son litotriptores ultrasónicos, electrohidráulicos, láser y neumáticos. Los litotriptores ultrasónicos usan energía vibratoria transmitida mediante un transductor rígido de metal. Se requiere una lente endoscópica móvil. La presión suave del transductor contra el cálculo facilita la fragmentación; la presión excesiva puede erosionar o perforar la pared vesical. Un núcleo hueco con succión extrae los fragmentos. La litotricia electrohidráulica genera un espacio de chispa, lo que produce una onda de choque. Se presenta al final de una sonda flexible y puede aplicarse como choques únicos o repetidos. La fragmentación puede realizarse con solución salina normal. Un reostato puede ajustar la potencia entregada. Un valor elevado puede producir que el cálculo se disperse por varios lugares de la vejiga; valores más bajos producen fragmentación subóptima. Para optimizar la fragmentación, la punta del litotriptor debe estar a unos milímetros del cálculo. Para proteger los elementos ópticos del endoscopio, éste debe mantenerse a distancia. Las ondas de choque fragmentan el material frágil, como el cálculo o una lente. Los tejidos biológicos son elásticos y permanecen sin daño, siempre y cuando el espacio de chispa no los toque. Dispositivos neumáticos tipo martillo (rígidos y flexibles) pueden usarse para la fragmentación de cálculos. Los litotriptores neumáticos son efectivos con un traumatismo de tejido mínimo. Se usan sondas reciclables y son impulsadas por gas comprimido. El mecanismo fototérmico de láseres de holmio es efectivo para fragmentar todos los tipos de cálculos, grandes, pequeños y vesicales múltiples, y ahora es el litotriptor más popular. Los cálculos de ácido úrico producen pequeñas cantidades de gas cianuro cuando se fragmentan con láseres de holmio; no se han documentado secuelas clínicas.

INSTRUMENTACIÓN AVANZADA

▶ Láseres

Los láseres (siglas en inglés de amplificación de luz mediante emisión simulada de radiación) se han usado a través de



▲ **Figura 11.8.** Cáncer vesical multifocal. ***Izquierda:*** ecografía transuretral. ***Derecha:*** muestra de cistectomía.

endoscopios flexibles y rígidos. Los láseres de dióxido de carbono y argón producen penetración de tejido que es inadecuado para las necesidades de la urología. Los láseres de neodimio: YAG ofrecen una coagulación adecuada de tejido y son útiles para varias lesiones. El sistema de holmio: YAG es excelente para la fragmentación de cálculos y ablación de tejido y ahora es el sistema más popular. Las desventajas son la falta de tejido adecuado para evaluación histopatológica y el costo de la maquinaria.

▶ Ecografía

La ecografía ha encontrado cada vez mayor aplicación a las vías genitourinarias inferiores. Produce mínima incomodidad, ofrece una apreciación tridimensional de la forma, el tamaño y el volumen de los órganos y la enfermedad; y puede proporcionar intervención directa. Se encuentran disponibles varios transductores; se necesitan transductores de megahertz elevados para estructuras superficiales (p. ej., estructuras escrotales), con el fin de evaluar enfermedad testicular (incluidos tumores y torsión), mientras que los de bajos megahertz se reservan para estructuras profundas (como el acceso por guía percutánea para riñones y vejiga). El tejido intermedio puede reducir de manera significativa la calidad de la imagen.

La ecografía transrectal es valiosa para la evaluación de la próstata, determinar el tamaño y confirmar la información digital o explorar la próstata con base en un antígeno específico de la próstata elevado para ayudar a determinar la presencia y el estado de un tumor maligno sospechado. Debido a la baja incidencia de detección de áreas cancerosas (1.6 a 7%), los programas de detección de masas no son efectivos en su relación con el costo. Las biopsias con aguja directa, con mecanismos de biopsia automáticos, son rápidas, bien toleradas y producen núcleos de tejido confiables y menos dolor que las agujas tradicionales dirigidas bajo palpación digital. Bajo guía ultrasónica transrectal, pueden colocarse con seguridad sondas de drenado percutáneas, implantes de semillas radiactivas y las espirales de temperatura usadas para criocirugía de la próstata. La ecografía transrectal puede producir imágenes poco confiables, y a menudo los novatos las malinterpretan. Entre sus peligros se incluyen entornos instrumentales defectuosos, acoplamiento deficiente causado por heces o gas, y artefactos no reconocidos que se producen debido a reverberación, deflexión, sombras o realce.

La ultrasonografía suprapúbica puede ayudar a evaluar la anatomía de la próstata, sobre todo el tamaño y la extensión intravesical. Puede ayudar a evaluar la vejiga en busca de orina residual y cálculos que son cuestionables en las radiografías abdominales simples. (El cambio en la posición del paciente puede cambiar la ubicación de un cálculo). Es posible identificar los cálculos ureterales distales, sobre todo cuando se visualizan a través de una vejiga llena usada como una ventana acústica. Es posible identificar endoprótesis en doble J, incrustaciones, divertículos y lesiones cancerosas grandes. El procedimiento también puede dirigir la colocación de sondas de drenado de cistostomía suprapúbica.

Algunas aplicaciones adicionales son ecografía endocavitaria, a color, Doppler y dinámica. La ecografía endocavitaria, que incluye técnicas transvaginales, transuretrales (figura 11.8) y transcistoscópicas, puede delimitar enfermedad vaginal, uretral y vesical. La ecografía endoureteral puede ayudar en la identificación de los vasos cruzados, de preferencia antes de una endopielotomía. Las ecografías a color y Doppler pueden evaluar la circulación sanguínea y su relación con la disfunción eréctil. La ecografía dinámica puede proporcionar hallazgos urodinámicos. La ecografía aplicada a las vías genitourinarias inferiores causa incomodidad mínima y proporciona información valiosa.

BIBLIOGRAFÍA

Sondaje uretral

Bloom DA *et al.*: A brief history of urethral catheterization. J Urol 1994; 151:317.

Cardenas DD *et al.*: Intermittent catheterization with a hydrophilic-coated catheter delays urinary tract infections in acute spinal cord injury: A prospective, randomized, multicenter trial. PM R 2011; 3(5):408-417.PM R. 2011 May; 3(5):418.

Choong S *et al.*: A prospective, randomized, double-blind study comparing lignocaine gel and plain lubricating gel in relieving pain during flexible cystoscopy. Br J Urol 1997; 80:69.

Foxley S: Indwelling urinary catheters: Accurate monitoring of urine output. Br J Nurs 2011; 20(9):564, 566-569.

Lapides J *et al.*: Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. J Urol 1972; 107:458.

Lee EA, Malatt C: Making the hospital safer for older adult patients: A focus on the indwelling urinary catheter. Perm J 2011; 15(1):49-52.

Mamoulakis C *et al.*: Results from an international multicentre double-blind randomized controlled trial on the perioperative efficacy and safety of bipolar vs monopolar transurethral resection of the prostate. BJU Int 2012; 109(2):240-248.

Stenzelius K *et al.*: Noble metal alloy-coated latex versus silicone Foley catheter in short-term catheterization: A randomized controlled study. Scand J Urol Nephrol 2011; 45(4):258-264.

Williams JC *et al.*: Deflation techniques for faulty Foley catheter balloons: Presentation of a cystoscopic technique. Tech Urol 1996; 2:174.

Ecografía transrectal y transuretral

Demura T *et al.*: Differences in tumor core distribution between palpable and nonpalpable prostate tumors in patients diagnosed using extensive transperineal ultrasound-guided template prostate biopsy. Cancer 2005; 103(9):1826-1832.

Eisenberg ML *et al.*: The importance of tumor palpability and transrectal ultrasonographic appearance in the contemporary clinical staging of prostate cancer. Urol Oncol 2011; 29(2):171-176.

Huffman JL *et al.*: Ureteral catheterization, retrograde ureteropyelography and self retaining ureteral stents. In: Bagley DH et al (eds) Urologic Endoscopy: A Manual and Atlas. Little, Brown and Company, Boston, Toronto, 1985, pp. 163-177.

Monga M: The dwell time of indwelling ureteral stents—the clock is ticking but when should we set the alarm? J Urol 2011; 185(2):387.

Nash PA *et al.*: Sono-urethrography in the evaluation of anterior urethral strictures. J Urol 1995; 154:72.

Phan CN, Stoller ML: Helically ridged ureteral stent facilitates the passage of stone fragments in an experimental porcine model. Br J Urol 1993; 72:17.

Canasta de cálculos

de la Rosette JJ *et al.*: Handling and prevention of complications in stone basketing. Eur Urol 2006; 50(5):991-998.

Dourmashkin RL: Cystoscopic treatment of stones in the ureter with special reference to large calculi: Based on a study of 1550 cases. J Urol 1945; 54:245.

Leone NT *et al.*: Changing trends in the use of ureteroscopic instruments from 1996 to 2008. J Endourol 2010; 24(3):361-365.

Wang CJ *et al.*: Randomized trial of NTrap for proximal ureteral stones. Urology 2011; 77(3):553-557.

Wolf JS Jr *et al.*: Cost-effectiveness vs. patient preference in the choice of treatment for distal ureteral calculi: A literature-based decision analysis. J Endourol 1995; 9:243.

Citología, histología de biopsia

Dodd LG *et al.*: Endoscopic brush cytology of the upper urinary tract: Evaluation of its efficacy and potential limitations in diagnosis. Acta Cytol 1997; 41:377.

Endoscopia

Hopkins HH: The modern urological endoscope. In: Gow JG and Hopkins HH (eds) A Handbook of Urological Endoscopy. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 1978, pp. 20-34.

Merkle EM *et al.*: Virtual cystoscopy based on helical CT scan datasets: Perspectives and limitations. Br J Radiol 1998; 71:262.

Reuter MA, Reuter HJ: The development of the cystoscope. J Urol 1998; 159:638.

Litotricia

Bapat SS: Endoscopic removal of bladder stones in adults. Br J Urol 1977; 49:527.

Hussein NS, Gohar MR: Pneumatic ureterolithotripsy in paediatric and adolescent patients: A ten-year experience at the Hospital Universiti Sains Malaysia. Singapore Med J 2011; 52(1):42-46.

Kara C *et al.*: Transurethral cystolithotripsy with holmium laser under local anesthesia in selected patients. Urology 2009; 74 (5):1000-1003.

Vassar GJ *et al.*: Holmium:YAG lithotripsy efficiency varies with energy density. J Urol 1998; 160:471.

12

Obstrucción y estasis urinarias

Emil A. Tanagho, MD; Tom F. Lue, MD, FACS, ScD (Hon)

Debido a su posible daño sobre la función renal, la obstrucción y la estasis urinarias son importantes trastornos urológicos. La obstrucción ureteral lleva a hidronefrosis, atrofia renal que puede terminar en insuficiencia renal. Más aún, la obstrucción suele complicarse por la infección, que causa daño adicional a los órganos afectados.

▶ Clasificación

La obstrucción puede clasificarse de acuerdo con la causa (congénita o adquirida), la duración (aguda o crónica), el grado (parcial o completa) y el nivel (vías urinarias superiores o inferiores).

▶ Etiología

Las anomalías congénitas, más comunes en las vías urinarias que en cualquier otro sistema de órganos, suelen ser obstructivas. En la vida adulta, pueden ocurrir muchas obstrucciones adquiridas.

A. Congénitas

Los sitios comunes de estrechamiento congénito son el meato externo en niños (estenosis meatal) o sólo dentro del meato urinario externo, la uretra distal (estenosis), las válvulas uretrales posteriores, los uréteres ectópicos, los ureteroceles y las uniones ureterovesical y ureteropélvica (Beganovic, *et al.*, 2007; Tan y Smith, 2004). Otra causa congénita de estasis urinaria es daño a las raíces sacras 2 a 4 como se ve en la espina bífida y el mielomeningocele. El reflejo vesicoureteral causa estasis vesical y renal (consúltese el capítulo 13).

B. Adquiridas

Las obstrucciones adquiridas son cuantiosas y pueden ser primarias en las vías urinarias o secundarias a lesiones retroperitoneales que invaden o comprimen las vías urinarias. Entre las causas comunes se encuentran 1) estenosis uretral secundaria a infección o lesión; 2) hiperplasia prostática benigna o cáncer de próstata; 3) tumor vesical que afecta el cuello de la vejiga o uno o ambos orificios ureterales; 4) extensión local de cáncer de la próstata o del cuello uterino en la base de la vejiga, que ocluye los uréteres; 5) compresión de los uréteres en el borde de la pelvis por ganglios metastáticos de cáncer de la próstata o el cuello uterino; 6) cálculo ureteral; 7) fibrosis retroperitoneal o tumor canceroso, y 8) embarazo.

La disfunción neurogénica afecta sobre todo a la vejiga. Las vías superiores están dañadas de manera secundaria a obstrucción o reflejo ureterovesical y, con frecuencia, por infección complicada. El estreñimiento considerable, sobre todo en niños, puede causar hidroureteronefrosis bilateral a partir de la compresión de los uréteres inferiores.

La elongación y el torcimiento del uréter secundarios a reflejo vesicoureteral suelen llevar a obstrucción ureteropélvica e hidronefrosis. A menos que se obtenga una cistouretrografía de micción en niños con esta lesión, es posible que se pase por alto la causa primaria y que se administre un tratamiento inapropiado.

▶ Patogénesis y patología

La obstrucción y la disfunción vesical neuropática tienen los mismos efectos en las vías urinarias. Estos cambios pueden comprenderse mejor al considerar los efectos de 1) una estenosis meatal grave en las vías inferiores (distal al cuello vesical); 2) una próstata obstructora grande en las vías urinarias medias (vejiga), y 3) un cálculo que tapona el uréter en las vías superiores (uréter y riñón).

A. Vías inferiores (p. ej., estenosis uretral)

La presión hidrostática proximal a la obstrucción causa dilatación de la uretra. La pared de la uretra puede volverse delgada, lo que puede llevar a la formación de un divertículo. Si la orina se vuelve infectada, puede ocurrir extravasación, y puede producirse absceso periuretral. Los conductos prostáticos pueden dilatarse en gran medida.

B. Vías medias (p. ej., hiperplasia prostática)

En las etapas más tempranas (fase compensatoria), la pared muscular de la vejiga se hipertrofia y engrosa. Con la descompensación, se vuelve menos contráctil y, por tanto, se debilita (Lieber, *et al.*, 2010).

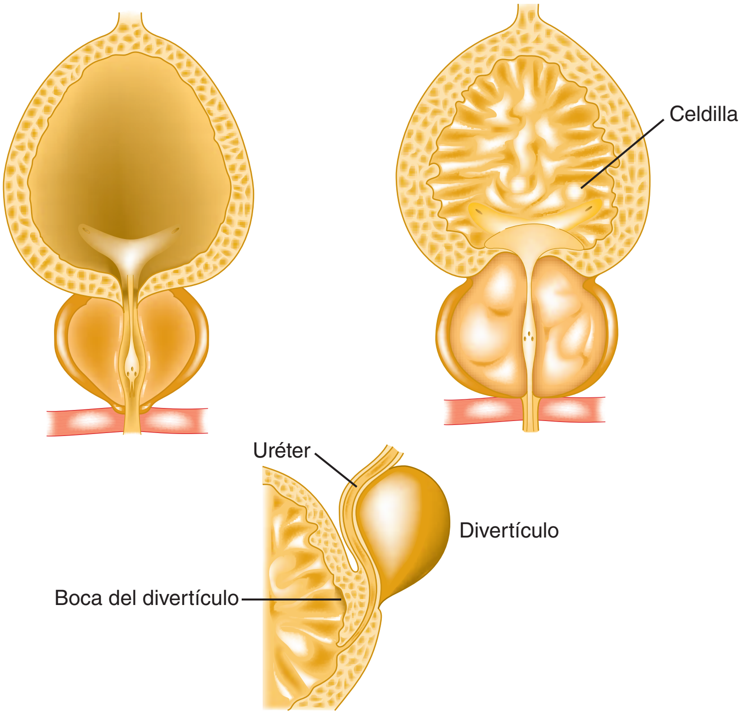
1. Etapa de compensación: para equilibrar la creciente resistencia a la expulsión, se hipertrofia la musculatura de la vejiga. Su grosor se puede duplicar o triplicar. Por tanto, se vuelve posible el vaciado de la vejiga.

El músculo hipertrofiado puede verse por medios endoscópicos. Con infección secundaria, los efectos de la infección suelen superponerse. Es posible que haya edema de la submucosa, que puede infiltrarse con células plasmáticas, linfáticas y polimorfonucleares. En la cistoscopia, cirugía o autopsia, puede verse la siguiente evidencia de esta compensación (figura 12.1):

A. Trabeculación de la pared vesical: la pared de la vejiga distendida suele ser muy lisa. Con la hipertrofia, los haces musculares con depósitos de fibras de colágeno intersticiales se tensan y dan un aspecto de entrelazado burdo a la superficie de la mucosa y suelen describirse como trabeculación. El músculo del trígono y el borde interuretérico, que sólo suele elevarse un poco sobre los tejidos circundantes, responde a la obstrucción al hipertrofiar su musculatura lisa. Entonces el borde se vuelve prominente. Esta hipertrofia del trígono aumenta la resistencia al flujo de la orina en los segmentos ureterales intravesicales. Es este mecanismo el que causa la obstrucción funcional relativa de las uniones ureterovesicales, lo que causa presión hacia atrás en el riñón e hidroureteronefrosis. La obstrucción aumenta en presencia de orina residual significativa, lo que distiende aún más el complejo ureterotrigonal (Tanagho y Meyers, 1965). (Una sonda uretral alivia de alguna manera la obstrucción al eliminar la distensión del trígono. La prostatectomía definitiva lleva a la liberación permanente de la distensión y el suavizado gradual de la hipertrofia del trígono con alivio de la obstrucción.)

B. Celdillas: la presión intravesical normal es de casi 30 cm de agua al principio de la micción. Pueden alcanzarse presiones dos a cuatro veces más grades que las alcanzadas por la vejiga trabeculada (hipertrofiada) en su intento por forzar a que la orina rebase la obstrucción. Esta presión tiende a empujar la mucosa entre los haces musculares superficiales, lo que causa la formación de pequeños bolsillos, o celdillas (figura 12.1).

C. Divertículos: si las celdillas fuerzan su paso por completo a través de la musculatura de la pared vesical, se vuelven sáculos, luego divertículos reales, que pueden incrustarse en la grasa perivesical o cubierta por peritoneo, dependiendo de su ubicación. Los divertículos no tienen pared muscular y son, por tanto, incapaces de expeler sus contenidos en la vejiga de manera eficiente aún después de que se ha eliminado la obstrucción primaria. Cuando ocurre información secundaria, es difícil erradicarla; puede requerirse la



▲ **Figura 12.1.** Cambios en la vejiga que se desarrollan por la obstrucción. ***Parte superior izquierda:*** vejiga y próstata normales. ***Parte superior derecha:*** próstata obstructora que causa trabeculación, formación de celdillas e hipertrofia del borde interuretérico. ***Parte inferior:*** trabeculación marcada (hipertrofia) de la musculatura vesical; divertículo que desplaza el uréter izquierdo.

eliminación quirúrgica de los divertículos. Si un divertículo empuja a través de la pared vesical en la superficie anterior del uréter, la unión ureterovesical se vuelve incompetente (consúltese el capítulo 13).

D. Mucosa: en presencia de infección aguda, la mucosa puede enrojecerse y volverse edematosa. Esto puede llevar a reflujo vesicoureteral temporal de una unión "límite". La membrana con inflamación crónica puede adelgazarse y volverse pálida. En ausencia de infección, la mucosa tiene un aspecto normal.

2. Etapa de descompensación: la potencia compensatoria de la musculatura vesical varía en gran medida. Un paciente con hipertrofia prostática puede tener sólo síntomas leves de prostatismo, pero también una glándula obstructora grande que puede palparse por el recto y observarse mediante cistoscopia; otro puede padecer retención aguda y aún tener una glándula de tamaño normal a la palpación rectal y lo que, al parecer, es sólo una obstrucción leve al cistoscopio.

Frente a la obstrucción progresiva del conducto excretor, tal vez agravada por infección prostática con edema o mediante congestión, puede ocurrir descompensación del detrusor, lo que produce la presencia de grandes cantidades de orina residual después de la micción. La cantidad puede ser de más de 500 ml.

C. Vías superiores

1. Uréter: en las etapas tempranas de la obstrucción, la presión intravesical es normal mientras la vejiga se llena y sólo aumenta durante la micción. La presión no se transmite a los uréteres y las pelvis renales debido a la competencia de las "válvulas" ureterovesicales. (No está presente una verdadera válvula; la unidad ureterotrigonal, gracias a su estructura intrínseca, resiste el flujo retrógrado de orina.) Sin embargo, debido a la hipertrofia del trígono (consúltese la sección "Trabeculación de la pared vesical") y al aumento resultante en la resistencia al flujo de orina a través del uréter terminal, hay presión progresiva hacia atrás en el uréter y el riñón, lo que produce una dilatación ureteral e hidronefrosis. Más adelante, con la fase de descompensación acompañada por orina residual, hay un efecto de distensión agregada en el trígono ya hipertrofiado, que aumenta de manera apreciable la resistencia al flujo en el extremo inferior del uréter e induce aún más la hidroureteronefrosis. Con la descompensación del complejo ureterotrigonal, puede perderse la acción parecida a una válvula, ocurre reflejo vesicoureteral y la presión intravesical aumentada se transmite de manera directa a la pelvis renal, agravando del grado de hidroureteronefrosis (Riccabona, 2010; Routh, *et al.*, 2010).

De manera secundaria a la presión hacia atrás producida por el reflujo o la obstrucción del trígono hipertrofiado y distendido o por cálculos ureterales, la musculatura ureteral se engrosa en su intento por empujar la orina hacia abajo mediante la mayor actividad peristáltica (etapa de compensación). Esto causa elongación y alguna tortuosidad del uréter (figura 12.2). En ocasiones, este cambio se vuelve marcado, y se desarrollan bandas de tejido fibroso. A la contracción, las bandas angulan aún más el uréter, causando obstrucción ureteral secundaria. Bajo estas circunstancias, el retiro de la obstrucción inferior tal vez no prevenga que el riñón desarrolle obstrucción progresiva debido a la obstrucción ureteral secundaria.

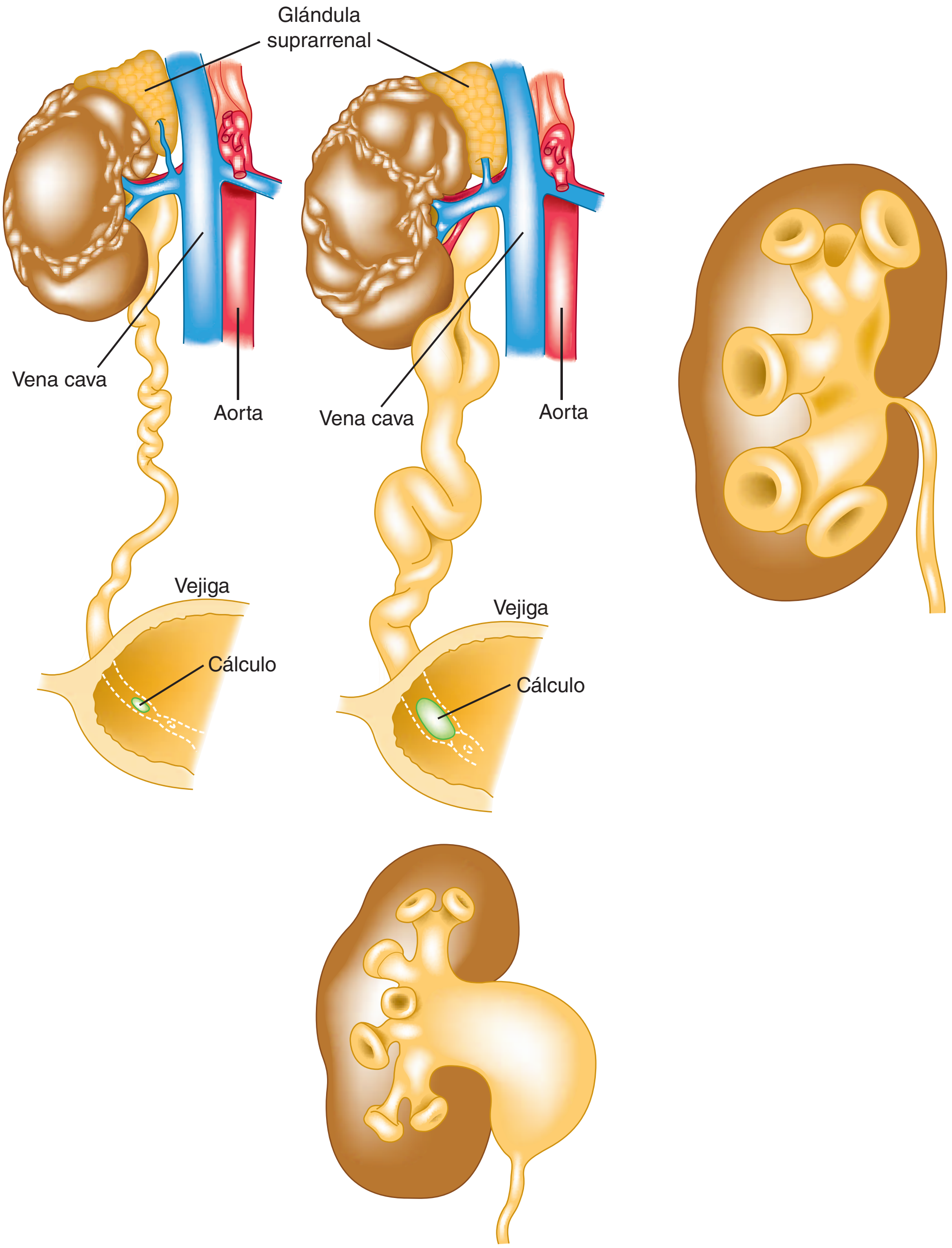
Por último, debido a la presión creciente, la pared ureteral se atenúa y, por tanto, pierde su potencia de contracción (etapa de descompensación). La dilatación puede ser tan extrema que el uréter parece un asa intestinal (Gimpel, *et al.*, 2010) (figuras 12.3 y 13.8, parte superior derecha).

2. Riñón: la presión dentro de la pelvis renal suele ser cercana a cero. Cuando esta presión aumenta debido a obstrucción o reflujo, la pelvis y los cálices se dilatan. El grado de hidronefrosis que se desarrolla depende de la duración, el grado y el sitio de la obstrucción (figura 12.4). Cuanto mayor sea la obstrucción, resulta mayor el efecto en el riñón. Si la pelvis renal es intrarrenal por completo y la obstrucción se encuentra en la unión ureteropélvica, toda la presión es ejercida en el parénquima (Klein, *et al.*, 2010). Si la pelvis renal es extrarrenal, sólo parte de la presión producida por una estenosis ureteropélvica se ejerce en el parénquima; esto se debe a que la pelvis extrarrenal está incrustada en grasa y se dilata con mayor facilidad, con lo que se "descomprimen" los cálices (figura 12.2).

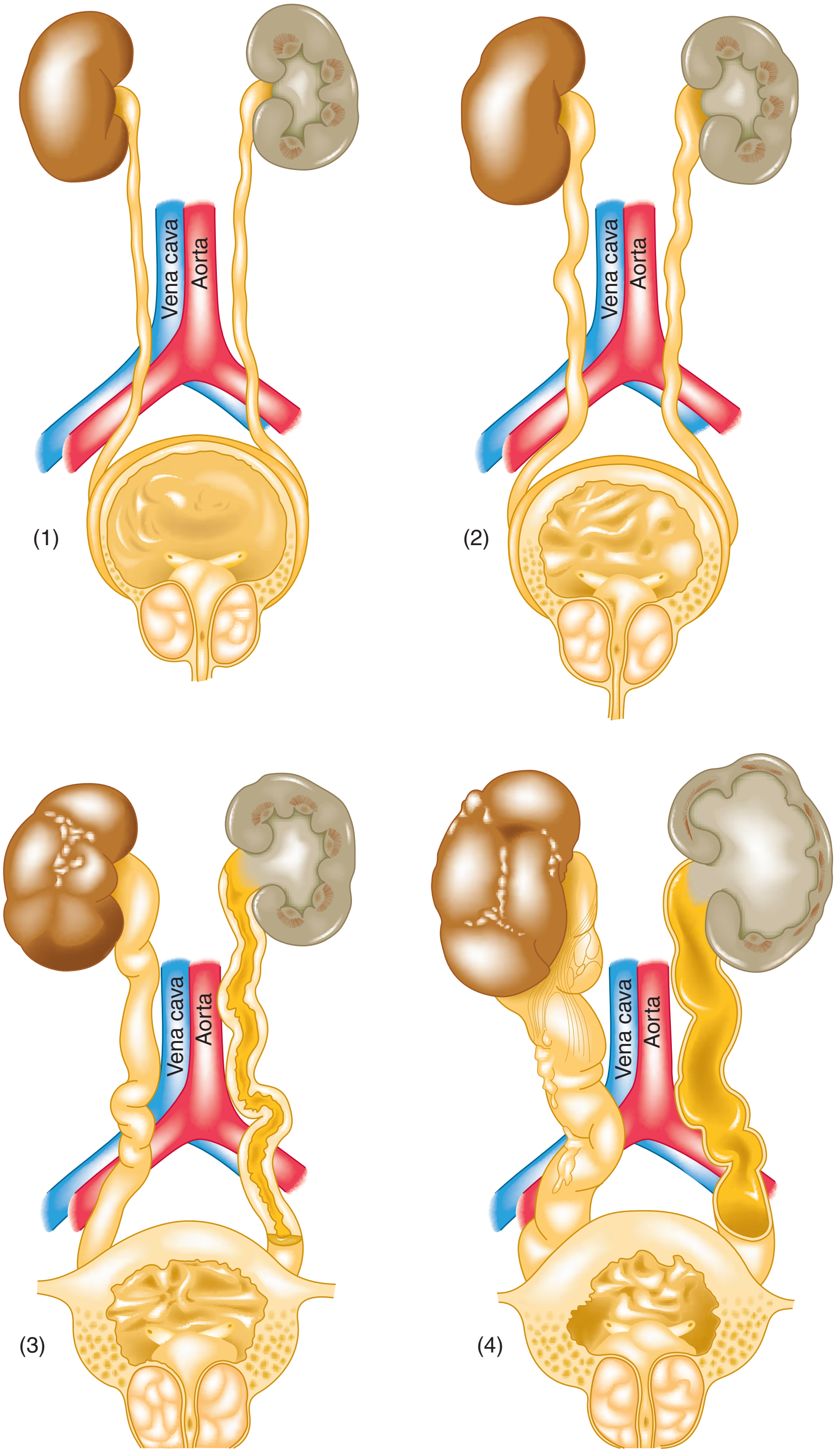
En etapas tempranas, la musculatura pélvica renal desarrolla hipertrofia compensatoria en su esfuerzo por forzar a la orina para que pase la obstrucción. Sin embargo, más adelante el músculo se distiende y se vuelve atónico (y descompensado).

La progresión de la atrofia hidronefrótica se da de la siguiente manera (Chevalier, 2010; Rodríguez, 2004):

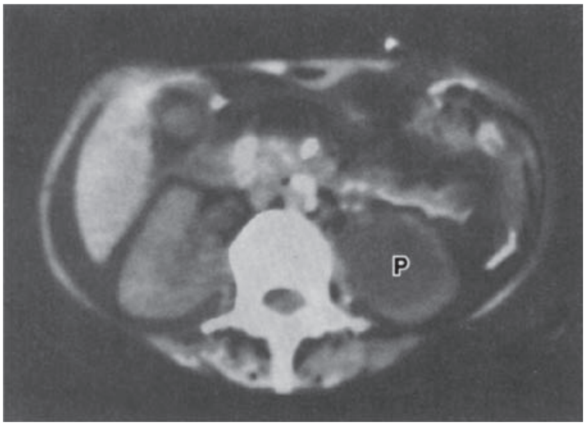
1. Las primeras etapas en el desarrollo de la hidronefrosis se ven en los cálices. El extremo de un cáliz normal es cóncavo debido a la papila que se proyecta en él; con aumento en la presión intrapélvica, los fondos se vuelven romos y redondeados. Con persistencia del aumento en la presión intrapélvica, la papila se aplana, luego se vuelve convexa (en palillo de tambor) como resultado de la compresión mejorada por la atrofia isquémica (figura 12.5). El parénquima entre los cálices se ve afectado en menor medida. Los cambios en el parénquima renal se deben a: a) atrofia por compresión debida al aumento en la presión intrapélvica (más acentuada con las pelvis intrarrenales) y b) atrofia isquémica debida a cambios hemodinámicos, sobre todo manifestados en vasos arqueados que corren en la base de las pirámides, en sentido paralelo al contorno del riñón, y que son más vulnerables a la compresión entre la cápsula renal y la presión intrapélvica, con aumento central.
2. Esta atrofia punteada es causada por la naturaleza de la irrigación sanguínea del riñón. Las arteriolas son "arterias terminales"; por tanto, la isquemia es más marcada en las áreas más alejadas de las arterias interlobulillares.


Glándula suprarrenal
Vena cava
Aorta
Vena cava
Aorta
Vejiga
Cálculo
Vejiga
Cálculo

▲ **Figura 12.2.** Mecanismos y resultados de la obstrucción. ***Parte superior izquierda:*** etapa temprana. Elongación y dilatación del uréter debida a obstrucción leve. ***Parte superior central:*** etapa posterior. Mayor dilatación y elongación con la torcedura del uréter; las bandas fibrosas causan torcedura adicional. ***Parte superior derecha:*** pelvis intrarrenal. La obstrucción transmite toda la presión hacia atrás, al parénquima. ***Inferior:*** pelvis extrarrenal, cuando se obstruye, permite que la pelvis disipe parte del aumento de la presión.


(1)
Vena cava
Aorta
(2)
Vena cava
Aorta
(3)
Vena cava
Aorta
(4)
Vena cava
Aorta

▲ **Figura 12.3.** Patogénesis de hidronefrosis bilateral. Cambios progresivos en vejiga, uréteres y riñones por obstrucción de una próstata hipertrófica: engrosamiento de la pared vesical, dilatación y elongación de uréteres, e hidronefrosis.

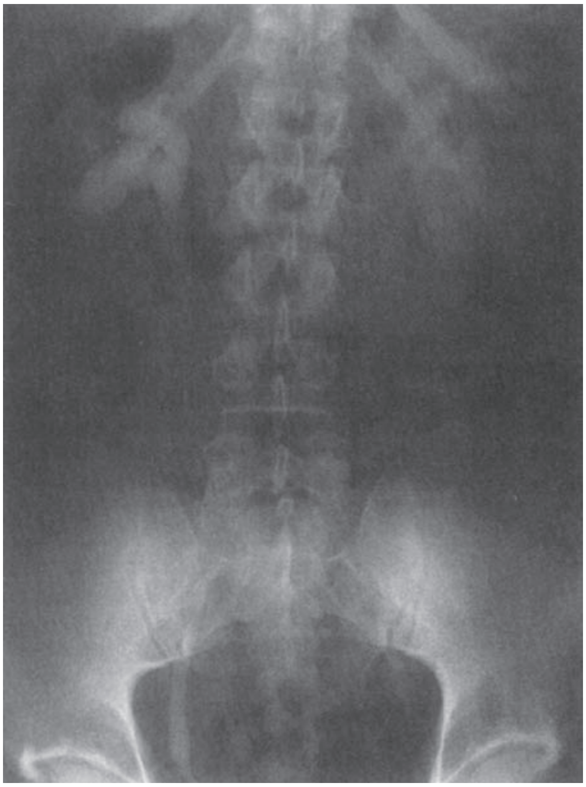


▲ **Figura 12.4.** Pelvis renal hidronefrótica izquierda. La masa de baja densidad (P) en el seno renal izquierdo tiene un valor de atenuación similar al del agua, lo que sugiere el diagnóstico correcto. A menos que se use material de contraste intravenoso, puede ser difícil la diferenciación del quiste peripélvico.

A medida que aumenta la presión hacia atrás, la hidronefrosis avanza, y las células más cercanas a las arterias principales muestran la mayor resistencia.

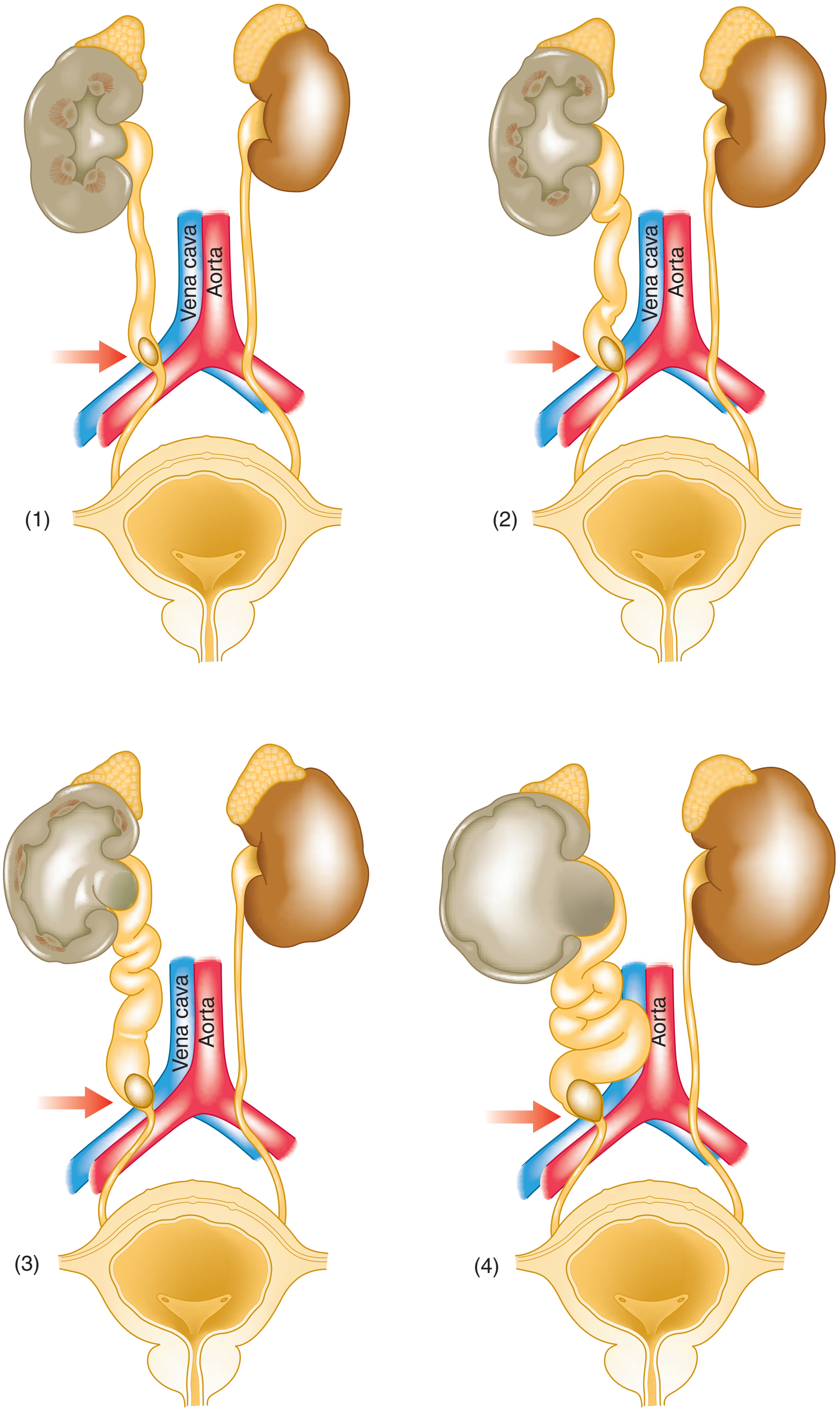
3. Este aumento en la presión lo transmiten los túbulos hacia arriba. Los túbulos se dilatan, y sus células se atrofian por isquemia. Debe señalarse que unos pocos casos de pelvis y cálices renales dilatados no se deben a la presencia de obstrucción. En raras ocasiones, las cavidades renales son espaciosas por causas congénitas y, por tanto, simulan hidronefrosis. Con más frecuencia, la hidronefrosis puede ocurrir en la infancia debido a la presión hacia atrás relacionada con el reflujo vesicoureteral. Si se resuelve la incompetencia valvular (y esto es común), puede persistir cierto grado de cambios hidronefróticos. En ocasiones, estos cambios persistentes llevan al médico a sospechar la presencia de obstrucción, lo que puede llevar a cirugía innecesaria. Es posible realizar una gammagrafía renal para evaluar la función de drenado ureteral para determinar si hay obstrucción orgánica.
4. Sólo en la hidronefrosis unilateral se ven las etapas avanzadas de atrofia hidronefrótica. Con el tiempo, el riñón se destruye por completo y tiene aspecto de un saco de pared delgada lleno con líquido claro (agua y electrólitos) o pus (figura 12.6).

Si la obstrucción es unilateral, el aumento en la presión intrarrenal causa cierta supresión de la función renal en ese lado. Cuanto más se acerca la presión intrapélvica a la de filtración glomerular (6 a 12 mmHg), puede secretarse menos orina. La filtración glomerular y el flujo de plasma renal se reducen, la potencia de concentración se pierde de manera gradual y la relación de concentración urea-creatinina de orina del riñón hidronefrótico es menor que la de la orina del riñón normal.



▲ **Figura 12.5.** Obstrucción ureteral derecha inferior. La dilatación de leve a moderada del sistema colector con cálices redondeados y romos.

La atrofia hidronefrótica es un tipo inusual de cambio patológico. Otros órganos secretores (p. ej., la glándula submaxilar) dejan de secretar cuando se obstruyen sus conductos. Esto causa atrofia primaria (desuso). Sin embargo, el riñón obstruido por completo sigue secretando orina. (De lo contrario, no podría ocurrir hidronefrosis, porque depende del aumento en la presión intrarrenal.) A medida que la orina se excreta en la pelvis renal, se reabsorben líquido y, sobre todo, sustancias solubles, a través de los túbulos o los vasos linfáticos. Esto se ha demostrado al inyectar fenolsulfonftaleína (PSP) en la pelvis renal obstruida. Desaparece (es reabsorbida) en unas horas, y el otro riñón la excreta. Si la presión intrapélvica en el riñón hidronefrótico aumenta con rapidez en un nivel que se acerca a la presión de filtración (que produce el cese de la filtración), se activa un mecanismo de seguridad que produce un quiebre en la cobertura de la superficie de la estructura colectora en el punto más débil: los fondos. Esto lleva al escape y la extravasación de orina de la pelvis renal hacia el intersticio parenquimatoso (flujo hacia atrás pielointersticial). Los vasos linfáticos renales absorben el líquido extravasado, y cae la presión en la pelvis renal, lo que permite filtración adicional de orina. Esto explica el proceso en que el riñón demasiado hidronefrótico siga funcionando. Evidencia adicional de que existe extravasación y reabsorción es que el riñón demasiado hidronefró-


Vena cava
Aorta
(1)
Vena cava
Aorta
(2)
Vena cava
Aorta
(3)
Aorta
(4)

▲ **Figura 12.6.** Patogénesis de hidronefrosis unilateral. Los cambios progresivos en el uréter y el riñón secundarios a obstrucción por cálculos (*puntas de flecha*). A medida que el riñón es sometido a destrucción gradual, el riñón izquierdo se hipertrofia de manera gradual (hipertrofia compensatoria).

tico no contiene orina en estricto sentido; sólo hay agua y unas cuantas sales.

La alteración funcional en la hidronefrosis unilateral, de acuerdo con su medición en las urografías excretoras o las exploraciones renales, es mayor y aumenta más rápido de lo que se ve en los riñones hidronefróticos bilaterales que muestran daño comparable en la urografía. A medida que aumenta la hidronefrosis unilateral, el riñón normal experimenta hipertrofia compensatoria (sobre todo en niños) de sus nefronas (contraequilibrio renal), con lo que asume las funciones del riñón enfermo para mantener la función renal total. Por esto, es posible que el éxito en la reparación anatómica de la obstrucción ureteral de este riñón no lleve al mejoramiento de su poder de eliminación de desechos.

Si ambos riñones son hidronefróticos por igual, se ejerce de manera continua un fuerte estímulo en ambos para mantener la función máxima. Esto también es cierto si un solo riñón es hidronefrótico. Por tanto, en ocasiones resulta notable el regreso de la función en estos riñones después de la reparación de las obstrucciones.

Antes de la intervención, resulta difícil determinar la medida de la recuperación después de la obstrucción parcial. Es más útil la exploración renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA). La mejor medida es el drenado temporal, sobre todo por nefrostomía, seguido por las pruebas para evaluar la función renal.

▶ Explicación fisiológica de los síntomas de la obstrucción del cuello vesical

Se han propuesto las siguientes hipótesis para explicar el síntoma conocido como “prostatismo”, que ocurre con la obstrucción vesical progresiva:

La vejiga, como el corazón, es un órgano muscular hueco que recibe líquido y que lo expele mediante la aplicación de fuerza. Y, como el corazón, reacciona a un aumento de la carga de trabajo al recorrer fases sucesivas de compensación y, al final de cuentas, descompensación.

Por lo general, la contracción del músculo detrusor en la presencia de orina abre el cuello vesical y se expele la orina. La presión intravesical generada en este caso varía entre 20 y 40 cm de agua.

Con la obstrucción del cuello vesical se desarrolla hipertrofia de la musculatura vesical, lo que permite que aumente la presión de vaciado intravesical 50 a 100 cm o más de agua para sobreponerse a la mayor resistencia de salida. A pesar de esto, la invasión de la próstata interfiere, al parecer, con los mecanismos que suelen abrir el orificio interno. Además, la fase de contracción tal vez no dure lo suficiente para que se expela toda la orina; el “agotamiento” del músculo ocurre de manera prematura. Entonces se entra en la fase refractaria, y el detrusor se ve incapacitado de manera temporal para responder a estímulos adicionales. Unos cuantos minutos después, puede iniciarse y completarse de nuevo la micción.

A. Fase de compensación

1. Etapa de irritabilidad: en las etapas más tempranas de obstrucción del cuello de la vejiga, la musculatura vesical empieza a hipertrofiarse. La fuerza y el tamaño del flujo urinario permanecen normales porque se mantiene el equilibrio entre la potencia para expeler de la vejiga y la resistencia uretral. Sin embargo, durante esta fase la vejiga puede parecer hipersensitiva. A medida que la vejiga se distiende, se percibe la necesidad de orinar. En pacientes con una vejiga normal, pueden inhibirse estas urgencias tempranas, y la vejiga se relaja y distiende para recibir más orina. Sin embargo, en pacientes con un detrusor hipertrofiado, la contracción del detrusor es tan fuerte que casi entra en espasmos, produciendo los síntomas de la vejiga irritable. Por tanto, los síntomas más tempranos de obstrucción del cuello vesical son tenesmo vesical (aun al punto de la incontinencia) y polaquiuria, tanto diurnas como nocturnas. Es necesario mencionar aquí a las fibras C.

2. Etapa de compensación: a medida que aumenta la obstrucción, se presenta hipertrofia adicional de las fibras musculares de la vejiga; por tanto, se mantiene la potencia para vaciar la vejiga por completo. Durante este periodo, además del tenesmo vesical y la polaquiuria, el paciente percibe dificultad para iniciar la micción mientras la vejiga desarrolla contracciones lo bastante fuertes para superar la resistencia del cuello vesical. La obstrucción causa alguna pérdida en la fuerza y el tamaño del flujo urinario, y el chorro se vuelve más lento a medida que el vaciado vesical casi termina (agotamiento del detrusor a medida que se acerca al final de la fase de contracción).

B. Fase de descompensación

Si el tono vesical se altera, o si la resistencia uretral excede la potencia del detrusor, ocurre cierto grado de descompensación. La fase de contracción del músculo vesical se vuelve demasiado corta para expeler por completo el contenido de la vejiga, y cierta orina permanece en la vejiga (orina residual).

1. Descompensación aguda: el llenado rápido de la vejiga (ingesta elevada de líquidos) o la distensión excesiva del detrusor (posposición de la micción aunque se sienta necesidad de ello) pueden imposibilitar de manera temporal el tono del músculo vesical compensado. Esto puede causar mayor dificultad para la micción, con problemas marcados para iniciarla y la necesidad de crear tensión para ello, un flujo muy débil y pequeño; y la terminación del chorro antes de que se vacíe por completo la vejiga (orina residual). También puede ocurrir la retención aguda y súbita completa de la orina.

2. Descompensación crónica: a medida que aumenta el grado de obstrucción, se desarrolla un desequilibrio progresivo entre la potencia de la musculatura vesical y la resistencia uretral. Por tanto, se vuelve cada vez más difícil expeler toda la orina durante la fase de contracción del detrusor. Los síntomas de obstrucción se vuelven más marcados. La cantidad de orina residual aumenta de manera gradual, y esto reduce la capacidad funcional de la vejiga. Se observa la frecuencia progresiva de la micción. En ocasiones, a medida que la vejiga se descompensa, se extiende en exceso y se atenúa. Puede contener 1 000 a 3 000 ml de orina. Pierde su poder de contracción, y se produce incontinencia por sobreflujo (paradójico).

Hallazgos clínicos

A. Síntomas

1. Vías inferiores y medias (uretra y vejiga): los síntomas de obstrucción de las vías inferiores y medias están tipificadas por los síntomas de estenosis uretral, hiperplasia prostática benigna, vejiga neurogénica y tumor vesical que se relacionan con el cuello vesical. Los principales síntomas son dificultad para iniciar la micción, menor fuerza y tamaño del flujo, y goteo terminal. Hematuria, que puede ser parcial (como en el caso de la estenosis); inicial o terminal (p. ej., en la congestión prostática); o total (como con el tumor vesical). Otros síntomas son ardor al orinar, orina turbia (debido a complicaciones por infección) y, en ocasiones, retención urinaria aguda (Elbadawi, 1998a y 1998b).

2. Vías superiores (uréter y riñón): los síntomas de obstrucción de las vías superiores se tipifican mediante los síntomas de estenosis ureteral o cálculos ureterales o renales. Las quejas principales son dolor en el flanco que irradia a lo largo del uréter, hematuria total macroscópica (por cálculos), síntomas gastrointestinales, escalofríos, fiebre, ardor al orinar y orina turbia con el inicio de la infección, que es la secuela común a la obstrucción o el reflejo vesicoureteral. Náuseas, vómito, pérdida de peso y fuerza, y palidez se deben a uremia secundaria a hidronefrosis bilateral. Es posible que los antecedentes de reflejo vesicoureteral en la infancia sean significativos (Aslan y Kogan, 2003). La obstrucción de las vías superiores puede ser silenciosa, aunque sobrevenga uremia.

B. Signos

1. Vías inferiores y medias: la palpación de la uretra puede revelar induración cerca de una estenosis. La exploración rectal puede mostrar atonía del esfínter anal (daño a las raíces del nervio sacro) o hipertrofia benigna o maligna de la próstata. Puede encontrarse distensión vesical.

Aunque la observación de la fuerza y el calibre del chorro urinario permite un estimado general del flujo máximo, la velocidad puede medirse de manera exacta con un flujómetro de orina o, de manera aún más simple, mediante la técnica siguiente: se pide al paciente que empiece a orinar. Cuando se observa que se alcanza el flujo máximo, se interpone un contenedor para recolectar la orina y, al mismo tiempo, se activa un cronómetro. Después de 5 segundos exactos, se retira el contenedor. Entonces se puede calcular con facilidad el flujo en milímetros por segundo. El flujo de orina normal es de 20 a 25 ml/s en hombres y 25 a 30 ml/s en mujeres. Cualquier flujo menor de 15 ml/s debe considerarse sospechoso. Un flujo de <10 ml/s es indicativo de obstrucción o de función débil del detrusor. El flujo relacionado con una vejiga neurogénica atónica (potencia reducida del detrusor), o con estenosis uretral u obstrucción prostática (mayor resistencia uretral), puede bajar hasta 3 a 5 ml/s. Una cistometrografía permite diferenciar entre estas dos causas de problemas con el flujo. Después del tratamiento definitivo de la causa, el flujo debe regresar a la normalidad.

En presencia de un divertículo vesical o de reflejo vesicoureteral, aunque la potencia del detrusor sea normal, el flujo urinario puede estar imposibilitado debido a la difusión de la presión intravesical en el divertículo y la unión vesicoureteral, además de la uretra. La escisión del divertículo o la reparación de las uniones vesicoureterales lleva a la expulsión eficiente de la orina a través de la uretra.

2. Vías superiores: un riñón hipertrófico puede descubrirse mediante palpación o percusión. Es posible suscitar dolor renal a la palpación si hay infección. Tal vez se observe cáncer del cuello uterino; puede invadir la base de la vejiga y ocluir uno o ambos orificios ureterales, o su metástasis a los ganglios linfáticos ilíacos puede comprimir los uréteres. Una masa pélvica grande (tumor, embarazo) puede desplazar y comprimir los uréteres. Los niños con obstrucción de las vías urinarias (por lo general debido a válvulas uretrales posteriores) pueden desarrollar ascitis. La ruptura de los fondos renales permite la filtración retroperitoneal de la orina; con la ruptura de la vejiga, la orina puede pasar a la cavidad peritoneal a través de un desgarre del peritoneo (Kibar, *et al.*, 2010).

C. Hallazgos de laboratorio

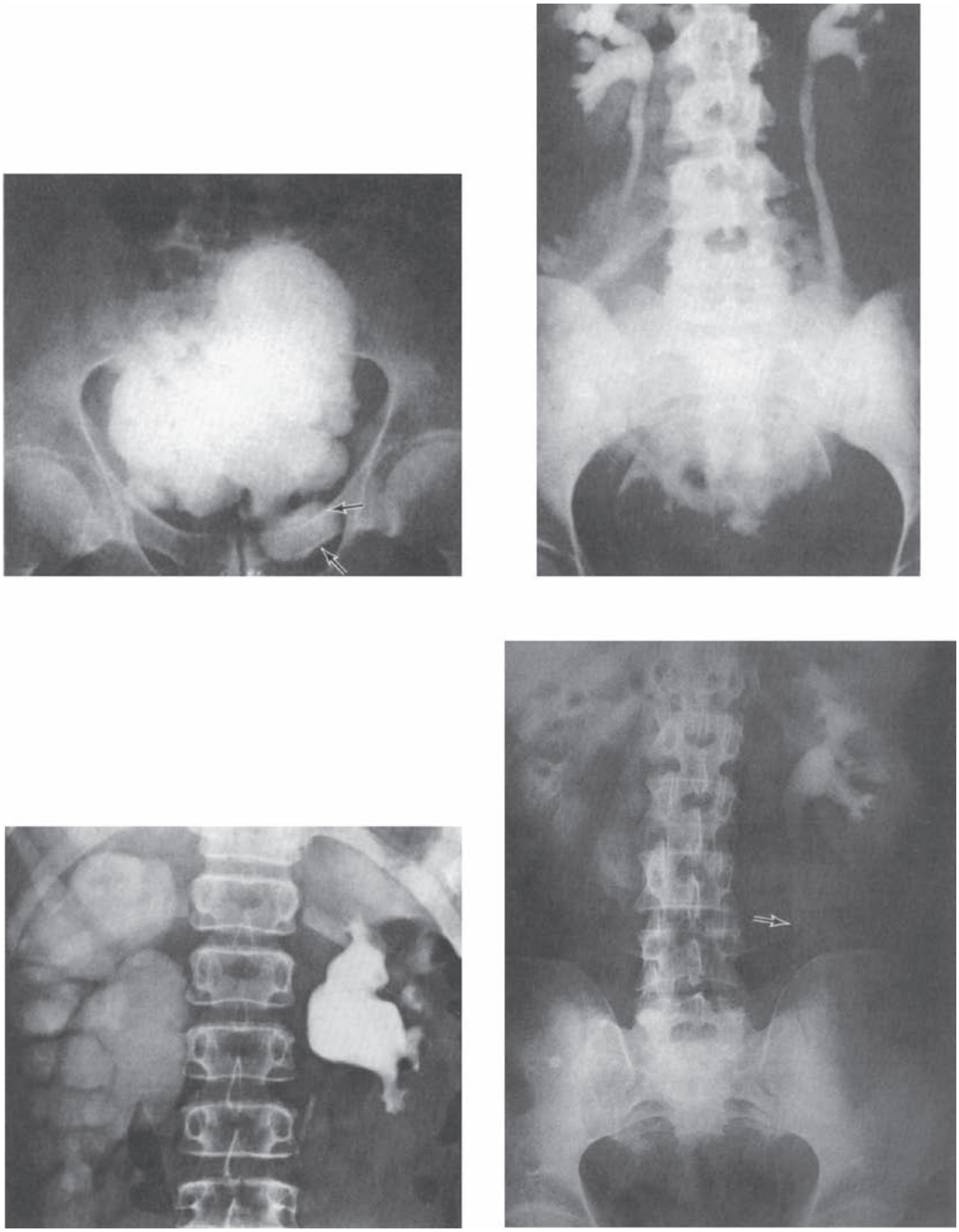
Es posible encontrar anemia secundaria a infección crónica o en hidronefrosis bilateral avanzada (etapa de uremia). Se debe esperar leucocitosis en la etapa aguda de la infección. A la etapa crónica le acompaña poca elevación, si la hay, de la cuenta leucocitaria.

No suelen encontrarse cantidades grandes de proteínas en las uropatías obstructivas. Los cilindros no son comunes de los riñones hidronefróticos. La hematuria microscópica puede indicar infección renal o vesical, infección, tumor o cálculo. Pueden o no haber células, pus y bacterias. En presencia de hidronefrosis bilateral significativa, la urea y la creatinina se elevan.

D. Imagenología de vías urinarias (figura 12.7)

Una radiografía abdominal simple puede mostrar agrandamiento de las sombras renales, cuerpos calcificados que sugieren cálculos ureteral o renal, o metástasis de tumor a los huesos de la columna o la pelvis. Las metástasis en la columna pueden causar daño de la médula espinal (vejiga neuropática); si son osteoblásticas, casi siempre provienen de cáncer prostático.

Las urografías excretoras revelan casi todos los antecedentes, a menos que la función renal tenga una fuerte alteración. Son más informativas cuando la obstrucción parcial está presente porque se retiene el material opaco. Estas urografías muestran el grado de dilatación de pelvis, cálices y uréteres. Se revela el punto de estenosis. La dilatación segmentaria del extremo inferior del uréter indica la posibilidad de reflejo vesicoureteral (figura 12.7), que puede revelarse mediante



▲ **Figura 12.7.** Cambios en vejiga, uréteres y riñones causados por obstrucción. ***Parte superior izquierda:*** cistografía que muestra hipertrofia prostática benigna y varios divertículos. Las flechas apuntan a hernia femoral que tal vez se desarrolló como resultado de tensión para orinar. ***Parte superior derecha:*** embarazo. Dilatación y elongación significativas del uréter derecho superior debido a compresión de la línea pélvica. Lado izquierdo normal. ***Parte superior izquierda:*** urografía excretora, 70 minutos después de la inyección. Hidronefrosis derecha avanzada secundaria a obstrucción ureteropélvica. Obstrucción ureteropélvica a la izquierda. ***Parte inferior derecha:*** cálculo en el uréter izquierdo (*en la flecha*) con hidronefrosis media.

una cistografía de micción. La cistografía también puede mostrar trabeculación como una irregularidad del contorno vesical y puede mostrar los divertículos. Los tumores vesicales, los cálculos no opacos y los lóbulos prostáticos intravesicales pueden causar sombras radiolúcidas. Una radiografía tomada de inmediato después de la micción muestra orina residual.

La cistografía retrógrada muestra cambios de la pared vesical causados por la obstrucción distal (trabeculación, divertículos) o muestra la propia lesión obstructiva (hipertrofia prostática, válvulas uretrales posteriores, cáncer vesical). Si las válvulas ureterovesicales son incompetentes, pueden obtenerse ureteropielografías por reflujo.

Las urografías retrógradas pueden mostrar mejor detalle que las excretoras, pero debe tenerse cuidado de no distender en exceso los pasajes con demasiado líquido radiopaco; pequeñas hidronefrosis pueden parecer muy grandes. El grado de obstrucción ureteral o ureterovesical puede juzgarse por el grado de demora del drenado del líquido radiopaco instilado.

La tomografía computarizada (CT), la resonancia magnética nuclear (MRI) y la sonografía también pueden ayudar a determinar la extensión de la dilatación y la atrofia parenquimatosa (Silverman, *et al.*, 2009). La CT con y sin contraste es la mejor modalidad cuando se sospecha la obstrucción por cálculo (Kennish, *et al.*, 2010). Para evitar irradiación en mujeres embarazadas, la MRI y la sonografía son las pruebas preferidas. Sin embargo, ambas pruebas tienen valor limitado en la delimitación de la anatomía ureteral, si no se dilata.

E. Gammagrafía (renografía nuclear)

El agente glomerular Tc 99m **ácido dietilentriaminopentacético** (DTPA) y el agente tubular Tc 99m MAG3 suelen usarse más en la evaluación de obstrucciones. Sin embargo, se ha demostrado que, para predecir la recuperación funcional, **DMSA**, un fármaco cortical, es superior a los agentes selectivos tubulares DTPA o MAG3. En presencia de obstrucción, la gammagrafía renal puede mostrar depresión de las fases vascular y secretora y una fase excretora creciente más que en caída debido a la retención de la orina que contiene isótopos en la pelvis renal. A menudo, se administra furosemida 20 minutos después de que se administra el trazador para inducir diuresis, que ayuda en la interpretación de la curva de desecho.

F. Exploración instrumental

La exploración de la uretra con una sonda u otro instrumento es una medida diagnóstica valiosa. Es posible que el paso esté bloqueado por estenosis o tumor. El espasmo del esfínter externo puede hacer que el pasaje resulte difícil. El paso de la sonda en cuanto se orina permite la estimación de la cantidad de orina residual en la vejiga. La ecografía vesical también permite medir de manera exacta la cantidad de orina residual después de la micción y determinar la obstrucción de salida (Housami, *et al.*, 2009). La orina residual es común en la obstrucción del cuello vesical (hipertrofia de la próstata), cistocele y vejiga neurogénica (neuropática).

La medición del tono vesical mediante cistometría es útil para el diagnóstico de vejiga neurogénica y en la diferenciación entre obstrucción del cuello de la vejiga y atonía vesical. La inspección de uretra, vejiga, uréter y pelvis mediante panendoscopia, cistoscopia o ureteroscopia puede revelar la causa obstructiva primaria (Van Cangh, *et al.*, 2001). La sonda se puede pasar a las pelvis renales y obtener muestras de orina.

Es posible medir la función de cada riñón, y pueden obtenerse ureteropielografías retrógradas (Whitaker y Buxton-Thomas, 1984).

▶ Diagnóstico diferencial

Una exploración completa no suele dejar duda acerca del diagnóstico. El diagnóstico diferencial bajo estas circunstancias no suele presentar dificultades. Si, al parecer, una infección no responde a terapia médica o si la infección recurre, la causa probable es obstrucción, un cuerpo externo o reflujo vesicoureteral, y lo indicado es el estudio completo de las vías urinarias.

▶ Complicaciones

El estancamiento de la orina lleva a infección, que luego puede extenderse por todo el aparato urinario. Una vez establecida, es difícil y, en ocasiones, imposible, erradicar aun después de que se ha aliviado la obstrucción.

A menudo, los organismos invasores (*Proteus*, estafilococos) desdoblan la urea, lo que causa que la orina se vuelva alcalina. En la orina alcalina las sales de calcio se precipitan y forman cálculos en la vejiga o el riñón con mayor facilidad. Si ambos riñones se ven afectados, el resultado puede ser insuficiencia renal. La infección secundaria aumenta el daño renal.

La pionefrosis es la etapa final de un riñón muy infectado y obstruido. El riñón carece de función y está lleno con abundante pus. En ocasiones, una radiografía abdominal simple puede mostrar una urografía aérea causada por gas liberado por organismos infecciosos.

▶ Tratamiento

A. Alivio de la obstrucción

El tratamiento de las causas principales de obstrucción y estasis (hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, vejiga neurogénica, cálculos ureterales, válvulas uretrales posteriores y estenosis ureteral) se describe con detalle en otros lugares de este libro (Glassberg, 2001; Hashim y Abrams, 2010; Myers y McAninch, 2009).

1. Obstrucción de las vías inferiores (distal a la vejiga): con pacientes en que el daño secundario renal o ureterovesical (reflujo en el último) es mínimo o inexistente, basta con la corrección de la obstrucción. Si se muestra reflujo significativo y no cede de manera espontánea después de aliviar la obstrucción, tal vez se necesite reparación quirúrgica. La reparación se vuelve imperativa si hay hidronefrosis considerable, además del reflujo. El drenado preliminar de la vejiga con una sonda permanente u otros medios de desviación (p. ej., ureterostomía de asa) está indicado para preservar y mejorar la función renal. Si, después de unos meses de drenado, persiste el reflujo, la unión ureterovesical incompetente debe repararse por medios quirúrgicos. La obstrucción persistente debida a hipertrofia prostática de estenosis uretral también puede requerir intervención quirúrgica (Andrich y Mundy, 2008; Robert, *et al*., 2011; Roehrborn, 2011).

2. Obstrucción de las vías superiores (arriba de la vejiga): si se han desarrollado uréteres tortuosos, torcidos, dilatados o atónicos secundarios a obstrucción de las vías inferiores (de modo que, por sí mismos, son obstructivos), el drenado vesical no protege los riñones de daño adicional; la orina proximal a la obstrucción debe dividirse mediante nefrostomía o ureterostomía. Entonces los riñones pueden recuperar parte de su función. En un periodo de muchos meses, el uréter puede volverse menos tortuoso y dilatado; sus áreas de obstrucción pueden abrirse. Si el material radiopaco instilado en el catéter de nefrostomía pasa con facilidad a la vejiga, puede ser posible retirar el catéter. Si persisten la obstrucción o el reflujo, está indicada la reparación quirúrgica. Tal vez sea necesaria la derivación urinaria permanente (p. ej., conducto ureteroileal).

Si un riñón experimenta daño irreversible, mediante pruebas de la función renal, urografía, ultrasonografía, CT o gammagrafía, tal vez se necesite nefrectomía.

B. Erradicación de la infección

Una vez que se retira la obstrucción, deben hacerse todos los esfuerzos posibles para erradicar la infección. Si ésta ha sido grave y prolongada, los antibióticos pueden dejar de esterilizar las vías urinarias. Por otra parte, la incidencia de infección de las vías urinarias es baja en niños cuya obstrucción de las vías superiores se diagnostica antes del nacimiento (Roth, *et al*., 2009).

▶ Pronóstico

No puede hacerse un solo pronóstico en este grupo de pacientes. El resultado depende de la causa, el sitio, el grado y la duración de la obstrucción. El pronóstico también recibe influencia definitiva en la infección que se complica, sobre todo si la infección ha estado presente por mucho tiempo.

Si la función renal es demasiado buena, si la obstrucción u otras causas de estasis pueden corregirse y si la infección complicada puede, por tanto, erradicarse, por lo general el pronóstico es excelente.

BIBLIOGRAFÍA

Andrich DE, Mundy AR: What is the best technique for urethroplasty? Eur Urol 2008; 54(5):1031-1041.

Aslan AR, Kogan BA: The effect of bladder outlet obstruction on the developing kidney. BJU Int 2003; 92(Suppl 1):38.

Beganovic´ A *et al*.: Ectopic ureterocele: Long-term results of open surgical therapy in 54 patients. J Urol 2007; 178(1):251-254.

Chevalier RL *et al*.: Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. Pediatr Nephrol 2010; 25(4):687-697.

Elbadawi A: Voiding dysfunction in benign prostatic hyperplasia: Trends, controversies and recent revelations. I. Symptoms and urodynamics. Urology 1998a; 51(Suppl 5A):62.

Elbadawi A: Voiding dysfunction in benign prostatic hyperplasia: Trends, controversies and recent revelations. II. Pathology and pathophysiology. Urology 1998b; 51(Suppl 5A):73.

Glassberg KI: The valve bladder syndrome: 20 years later. J Urol 2001; 166:1406.

Gimpel C *et al*.: Complications and long-term outcome of primary obstructive megaureter in childhood. Pediatr Nephrol 2010; 25(9):1679-1686.

Hashim H, Abrams P: Emerging drugs for the treatment of benign prostatic obstruction. Expert Opin Emerg Drugs 2010; 15(2): 159-174.

Housami F *et al*.: The use of ultrasound-estimated bladder weight in diagnosing bladder outlet obstruction and detrusor overactivity in men with lower urinary tract symptoms. Indian J Urol 2009; 25(1):105-109.

Kennish SJ *et al*.: Unenhanced CT for the evaluation of acute ureteric colic: The essential pictorial guide. Postgrad Med J 2010; 86 (1017):428-436.

Kibar Y *et al*.: Timing of posterior urethral valve diagnosis and its impact on clinical outcome. J Pediatr Urol 2010; 7(5):538-842.

Klein J *et al*.: Congenital ureteropelvic junction obstruction: Human disease and animal models. Int J Exp Pathol 2010; 92(3):168-192.

Lieber MM *et al*.: Natural history of benign prostatic enlargement: Long-term longitudinal population-based study of prostate volume doubling times. BJU Int 2010; 105(2):214-219.

Myers JB, McAninch JW: Management of posterior urethral disruption injuries. Nat Clin Pract Urol 2009; 6(3):154-163.

Riccabona M: Obstructive diseases of the urinary tract in children: Lessons from the last 15 years. Pediatr Radiol 2010; 40(6):947-955.

Robert G *et al*.: Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: Who are the high-risk patients and what are the best treatment options? Curr Opin Urol 2011; 21(1):42-48.

Rodriguez MM: Developmental renal pathology: Its past, present, and future. Fetal Pediatr Pathol 2004; 23:211.

Roehrborn CG: Male lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). Med Clin North Am 2011; 95(1):87-100.

Roth CC *et al*.: Occurrence of urinary tract infection in children with significant upper urinary tract obstruction. Urology 2009; 73(1):74-78.

Routh JC *et al*.: Predicting renal outcomes in children with anterior urethral valves: A systematic review. J Urol 2010; 184(4, Suppl): 1615-1619.

Silverman SG *et al*.: What is the current role of CT urography and MR urography in the evaluation of the urinary tract? Radiology 2009; 250(2):309-323.

Tan BJ, Smith AD: Ureteropelvic junction obstruction repair: When, how, what? Curr Opin Urol 2004; 14:55.

Tanagho EA, Meyers FH: Trigonal hypertrophy: A cause of ureteral obstruction. J Urol 1965; 93:678.

Van Cangh PJ *et al*.: The role of endourology in ureteropelvic junction obstruction. Curr Urol Rep 2001; 2:149.

Vecchioli-Scaldazza C, Morosetti C: Effect of aging on urinary incontinence in woman. Arch Ital Urol Androl 2010; 82(3):167-171.

Whitaker RH, Buxton-Thomas M: A comparison of pressure flow studies and renography in equivocal upper urinary tract obstruction. J Urol 1984; 131:446.

13

Reflujo vesicoureteral

Emil A. Tanagho, MD; Hiep T. Nguyen, MD

Bajo circunstancias normales, la unión ureterovesical permite que la orina entre en la vejiga pero evita la regurgitación de la orina en el uréter, sobre todo en el momento de la micción. De esta manera, el riñón está protegido de la alta presión en la vejiga y de contaminación por parte de orina vesical infectada. Cuando esta válvula no es competente, la posibilidad de desarrollo de infección urinaria es mayor, y puede ocurrir pielonefritis. En casos significativos, sobre todo en niños, la pielonefritis (aguda, crónica o curada) es secundaria a reflujo vesicoureteral (VUR).

ANATOMÍA DE LA UNIÓN URETEROVESICAL

Para comprender las causas del VUR se requieren conocimientos de la anatomía de la válvula ureterovesical. En la siguiente exposición se incorporan los estudios anatómicos realizados por Hutch (1972) y por Tanagho y Pugh (1963) (figura 13.1).

Componentes mesodérmicos

El componente mesodérmico, que surge del conducto de Wolff, está integrado por dos partes y es inervado por el sistema nervioso simpático:

A. El uréter y el trígono superficial

La musculatura lisa de los cálices renales, la pelvis y el uréter extravesical están compuestos por fibras con orientación helicoidal que permiten la actividad peristáltica. A medida que estas fibras se acercan a la pared vesical, se reorientan en el plano longitudinal. El uréter pasa de manera oblicua a través de la pared vesical; por tanto, el segmento ureteral intravesical sólo está compuesto por fibras musculares longitudinales y, por ello, no puede llevar a cabo la peristalsis. A medida que esas fibras musculares lisas se acercan al orificio ureteral, las que forman el techo del uréter giran a uno u otro lado para unirse a las que forman el piso. Luego se dispersan y unen a haces musculares equivalentes del otro uréter y también continúan en sentido caudal, con lo que forman el trígono superficial. El trígono pasa sobre el cuello de la vejiga, que termina en el *vero montanum* en el hombre y apenas dentro del meato uretral externo en la mujer. Por tanto, el complejo ureterotrigonal es una estructura. Arriba del orificio ureteral, es tubular; debajo del punto, es plano.

B. La vaina de Waldeyer y el trígono profundo

A partir de un punto 2 a 3 cm arriba de la vejiga, una capa externa de músculo liso longitudinal rodea el uréter. Esta vaina muscular atraviesa la pared vesical, a la que está conectada por unas cuantas fibras detrusoras. A medida que entran en la luz vesical, las fibras de su techo divergen para unirse a las fibras del piso, que luego se dispersan, uniendo haces de músculos del uréter contralateral y formando el trígono profundo, lo que termina en el cuello de la vejiga.

Componente endodérmico

Los haces del músculo detrusor vesical están entrecruzados y corren en varias direcciones. Sin embargo, a medida que convergen en el orificio interno de la vejiga, tienden a orientarse en tres capas.

A. Capa longitudinal interna

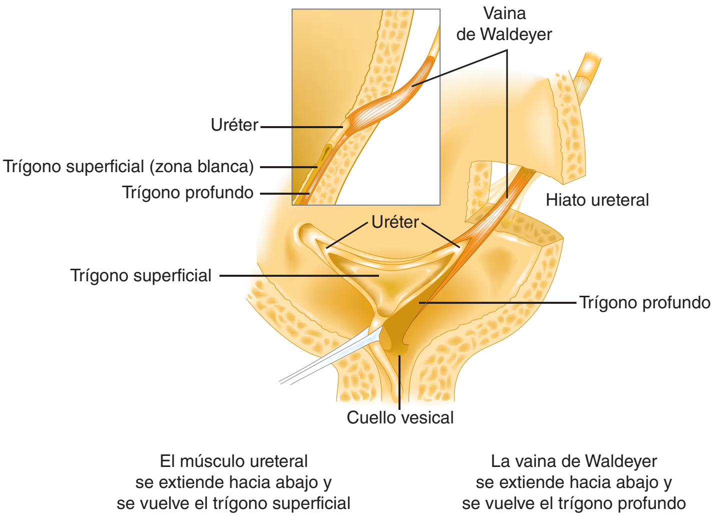
La capa longitudinal interna continúa en la submucosa de la uretra y termina justo dentro del meato externo en la mujer y en el extremo caudal de la próstata en el hombre.

B. Capa circular media

La capa circular media está engrosada en sentido anterior y se detiene en el cuello vesical.

C. Capa longitudinal externa

Los haces musculares de la capa longitudinal externa toman un curso circular y espiral casi en la superficie externa de la uretra femenina y se incorporan dentro del tejido prostático periférico en el hombre. Constituyen el verdadero esfínter vesicouretral.



▲ **Figura 13.1.** Complejo ureterotrigonal normal. ***A:*** vista lateral de la unión ureterovesical. La vaina muscular de Waldeyer invierte el uréter yuxtavesical y sigue hacia abajo, como el trígono profundo, que se extiende al cuello de la vejiga. La musculatura ureteral se vuelve el trígono superficial, que se extiende al *vero montanum* en el hombre y se detiene justo antes del meato externo en la mujer. ***B:*** la vaina de Waldeyer está conectada por unas cuantas fibras al músculo detrusor en el hiato ureteral. Esta vaina muscular, inferior a los orificios ureterales, se vuelve el trígono profundo. La musculatura de los uréteres sigue hacia abajo como el trígono superficial. (Vuelta a dibujar y modificada, con autorización, de Tanagho EA, Pugh RCB: *The anatomy and function of the ureterovesical junction*. Br J Urol 1963;35:151.)

Los nervios parasimpáticos (S2 a S4) inervan el músculo detrusor vesical.

FISIOLOGÍA DE LA UNIÓN URETEROVESICAL

Aunque muchos investigadores habían sospechado que el tono normal del trígono tendía a ocluir el uréter intravesical, Tanagho y colaboradores (1965) aún debieron probarlo. Con el uso de perros sin reflujo, demostraron lo siguiente:

1. La interrupción de la continuidad del trígono producía reflujo. Se hizo una incisión en el trígono 3 mm abajo del orificio ureteral, produciendo una migración hacia arriba y lateral del orificio ureteral, con acortamiento del uréter intravesical. El reflujo era demostrable. Después de que cicatrizaba la incisión, el reflujo cesaba.
2. La simpatectomía lumbar unilateral producía parálisis del trígono ipsilateral. Esto llevaba a migración lateral y superior del orificio ureteral y a reflujo.
3. La estimulación eléctrica del trígono causaba que el orificio ureteral se moviera en sentido caudal, con lo que se agrandaba el uréter intravesical. Esta maniobra causaba un aumento marcado en la resistencia al flujo a través de la unión ureterovesical. El flujo ureteral de la orina cesaba. La inyección intravenosa de epinefrina causaba la misma reacción. Por otra parte, el isoproterenol causaba que el grado de oclusión cayera por debajo de lo normal. Sin embargo, si se realizaba una incisión en el trígono, la estimulación eléctrica del trígono o la administración de epinefrina no lograba aumentar la presión oclusiva ureteral.
4. Durante el llenado gradual de la vejiga, la presión intravesical sólo aumentaba un poco, mientras que la presión dentro del uréter intravesical aumentaba de manera progresiva (al parecer, debido al incremento de la distensión trigonal). Unos segundos antes del aumento esperado en la presión intravesical generada por la micción, la presión de cierre en el uréter intravesical aumentaba de manera aguda y se mantenía por 20 segundos después de que había cesado la contracción del detrusor. Con este experimento se demostró que la competencia ureterovesical es independiente de la acción del detrusor y está regida por el tono del trígono, que se contrae de manera vigorosa justo antes de la micción, lo que ayuda a abrir y formar un embudo en el cuello vesical. Al mismo tiempo, se aplica un tirón significativo en el uréter intravesical, de modo que se ocluya durante el periodo en que la presión intravesical es elevada. Durante la fase de micción no hay flujo de orina ureteral.

Se puede comparar esta función con el fenómeno del dedal chino: cuanto más fuerte se tira del dedo (trígono), más rígido se pone el dedal (uréter intravesical). Por el contrario, un tirón deficiente puede llevar al cierre incompleto de la unión ureterovesical.

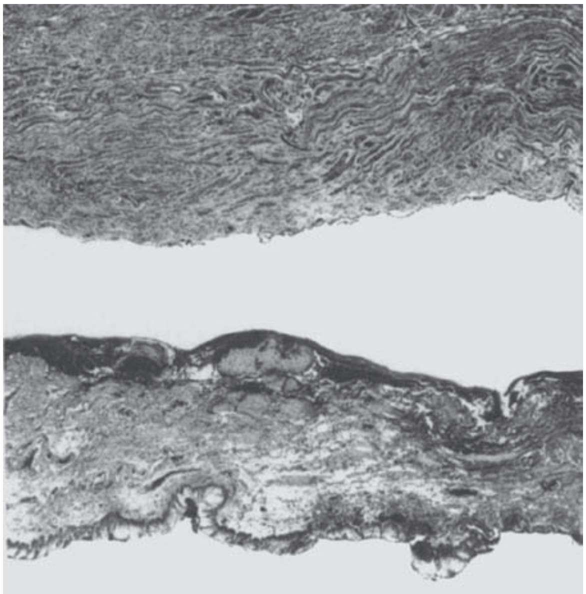
De estos experimentos se concluyó que el tono ureterotrigonal normal previene el VUR. La estimulación eléctrica o farmacológica causada en el trígono incrementó la presión oclusiva en el uréter intravesical y aumentó la resistencia del flujo hacia abajo del uréter, mientras que la incisión o parálisis del trígono llevó a reflujo. Por tanto, se desaprobó la teoría de que la competencia ureterovesical se mantenía mediante presión intravesical que comprimía el uréter intravesical contra su respaldo de músculo detrusor.

La biopsia del trígono (y el uréter intravesical) en pacientes con reflujo primario reveló marcada deficiencia en el desarrollo de su músculo liso (figura 13.2). La estimulación eléctrica de este tipo de trígono sólo causaba una contracción menor del complejo ureterotrigonal. Este trabajo llevó a la conclusión de que la causa común del reflujo, sobre todo en niños, es la atenuación congénita de la musculatura ureterotrigonal.

REFLUJO VESICOURETERAL

CAUSAS

La causa principal del VUR es la atenuación del trígono y su musculatura ureteral intravesical contigua. Cualquier trastorno que acorta el uréter intravesical puede llevar a reflujo, pero esto es menos común. Diversos autores han observado la existencia de VUR familiar. Al parecer, se trata de un rasgo genético.



▲ **Figura 13.2.** Histología del trígono en el reflujo primario. ***Arriba:*** trígono normal que muestra una gran cantidad de fibras de músculo liso muy apretadas. ***Abajo:*** músculo trigonal con atenuación congénita que acompaña al reflujo vesicoureteral. Obsérvese la ausencia de células inflamatorias. (Reproducida, con autorización, de Tanagho EA, *et al.*: Primary vesicoureteral reflux: Experimental studies of its etiology. J Urol 1965;93:165.)

Causas congénitas

A. Debilidad trigonal (reflujo primario)

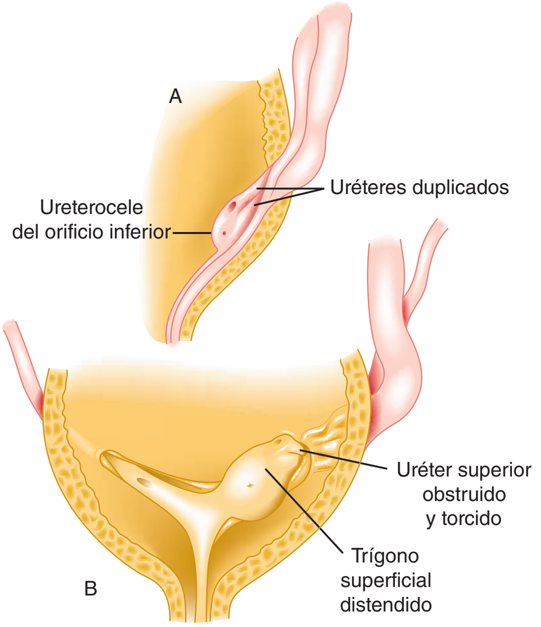
La debilidad trigonal es, por mucho, la causa más común de reflujo ureteral. Se observa con más frecuencia en niños pequeños, y es más común en niñas que en niños. Tal vez el reflujo en adultos (por lo general en mujeres) representa el mismo defecto congénito. La debilidad de un lado del trígono lleva a una reducción en la presión oclusiva en el uréter ipsilateral intravesical. La debilidad ureterotrigonal difusa causa reflujo bilateral.

Se ha postulado que la debilidad trigonal ureteral está relacionada con el desarrollo del brote ureteral en el conducto mesonéfrico. Se sabe que el uréter adquiere su musculatura de su extremo craneal en sentido caudal, de modo que si un segmento tiene deficiencia muscular, es deficiente en su parte más caudal. También se ha postulado que si el uréter está demasiado cerca del seno urogenital en el conducto mesonéfrico, se une a éste en una etapa temprana de la vida embrionaria, antes de adquirir tejido mesenquimatoso adecuado alrededor de sí mismo para diferenciarse más adelante en la musculatura trigonal apropiada, además del uréter inferior. Esta hipótesis embriológica explica todas las características conocidas de los uréteres con reflujo: su debilidad muscular, su colocación lateral en la base de la vejiga con un segmento de submucosa muy corto, y su relación común con musculatura ureteral débil y orificios ureterales de tamaño creciente (lo que, en casos graves, asegura un aspecto endoscópico de agujeros de golf en su unión con la pared vesical). También explica por qué, en sistemas duplicados, si sólo hay una unidad con reflujo, ésta es el orificio superior (el que se originó más cerca del seno urogenital en el conducto mesonéfrico y, por tanto, el que tiene el menor desarrollo muscular).

En el estado normal, el tono del músculo ureterotrigonal intravesical ejerce una presión hacia abajo, mientras que el uréter extravesical tiende a ir en sentido cefálico (figura 13.3). Si el desarrollo trigonal es deficiente, no sólo disminuye su poder oclusivo sino que el orificio ureteral tiende a migrar hacia arriba, donde se encuentra el hiato ureteral. El grado de esta retracción se relaciona con el grado de incompetencia de la unión (figura 13.4). Si el orificio ureteral recae sobre el hiato ureteral en la pared vesical (denominado orificio de golf), es incompetente por completo. El grado de incompetencia se juzga mediante los hallazgos en la urografía y la cistografía excretoras y el aspecto cistoscópico de los orificios ureterales.

B. Reflujo familiar

Al parecer, existe predisposición genética para el reflujo. La prevalencia reportada de VUR entre hermanos de pacientes



▲ **Figura 13.3.** ***A:*** desarrollo de pequeño ureterocele en un sistema duplicado (donde siempre incluye un orificio ureteral inferior). ***B:*** expansión del segmento de la submucosa que lleva a levantamiento y angulación del orificio ureteral del polo inferior ipsilateral. En muy pocos casos los ureteroceles de sistemas duplicados son tan pequeños. (Diagrama de representación.) (Reproducida, con autorización, de Tanagho EA: Ureteroceles: Embryogenesis, pathogenesis and management. J Cont Educ Urol 1979;18:13.)

con reflujo va de 4.7 a 51%, y es más elevada que la incidencia de reflujo en la población general (1%) (Ataei, *et al.*, 2004). Además, la incidencia de reflujo varía entre nacionalidades y razas. Estudios que abarcan la vigilancia de genotipos de subgrupos específicos de pacientes sugiere que hay heterogeneidad en la genética de VUR (revisado por Carvas, *et al.*, 2010). Varios genes se han relacionado con VUR, incluido uroplaquina-3, SLIT2/ROBO2 y TGF-β. Además, se han identificado varias regiones cromosómicas (en los cromosomas 1, 2, 3, 5, 13 y 18). A pesar del análisis extenso, aún no se ha delimitado la forma exacta de la transmisión genética.

C. Anomalías ureterales

1. Duplicación ureteral completa (figura 13.5): la porción intravesical del uréter al segmento renal superior suele tener una longitud normal, mientras que la del uréter al polo inferior tiene una cortedad anormal; este orificio suele ser incompetente. Sin embargo, Stephens (1957) demostró que la musculatura del orificio superior está atenuada, lo que contribuye de manera adicional a su debilidad.

2. Orificio ureteral ectópico: un solo uréter o uno de un par puede abrirse muy abajo en el trígono, en el cuello vesical o en la uretra. En este caso, el VUR es la regla. Esta observación deja en claro que la longitud del uréter intravesical no es el único factor en el reflujo. Estos segmentos ureterales intravesicales suelen carecer de músculo liso. Por tanto, no tienen fuerza oclusiva.

3. Ureterocele: un ureterocele que afecta un solo uréter en raras ocasiones permite reflujo, pero esta lesión suele afectar el uréter que drena el polo superior del riñón duplicado. Debido a que el orificio ureteral está obstruido, el uréter entre paredes se dilata. Esto aumenta el diámetro del hiato ureteral, lo que acorta aún más el segmento intravesical del otro uréter que, por tanto, puede volverse incompetente. La resección del ureterocele suele causar que su uréter también tenga reflujo libre.

▶ Micción disfuncional

Los hábitos de micción anormales se han relacionado con reflujo. Los niños entrenados para orinar en el baño, en particular las niñas, pueden alterar la función de su vejiga al inhibir su urgencia para orinar. Esto puede producir presión de micción muy anormal, actividad excesiva de la vejiga y vaciamiento vesical deficiente. Estos cambios en la dinámica vesical pueden inducir el desarrollo de reflujo primario o evitar su resolución (Greenfield y Wan, 2000). Además, las alteraciones en la función intestinal (p. ej., estreñimiento) pueden causar deterioro adicional en la función vesical y, por tanto, el desarrollo de persistencia del reflujo primario (Bower, *et al.*, 2005).

▶ Trabeculación vesical

En ocasiones, una vejiga muy trabeculada puede relacionarse con reflujo. Algunas causas son vejiga neurogénica espástica y obstrucción distal marcada de la vejiga. Sin embargo, estas lesiones también están relacionadas con hipertrofia trigonal; la fuerza retrógrada adicional resultante en el músculo ureterotrigonal tiende a proteger la unión de la incompetencia. Sin embargo, en unos cuantos de estos casos, la mucosa vesical puede extenderse a través del hiato ureteral, justo arriba del uréter, para formar un divertículo, o sáculo (figura 13.6). La dilatación resultante del hiato acorta el segmento intravesical; entonces puede ocurrir reflujo.

▶ Edema de la pared vesical secundario a cistitis

Como ya se indicó, los grados de incompetencia de las válvulas son variables. Una unión "límite" no puede permitir reflujo cuando la orina es estéril, pero la función valvular puede alterarse cuando la cistitis causa edema relacionado

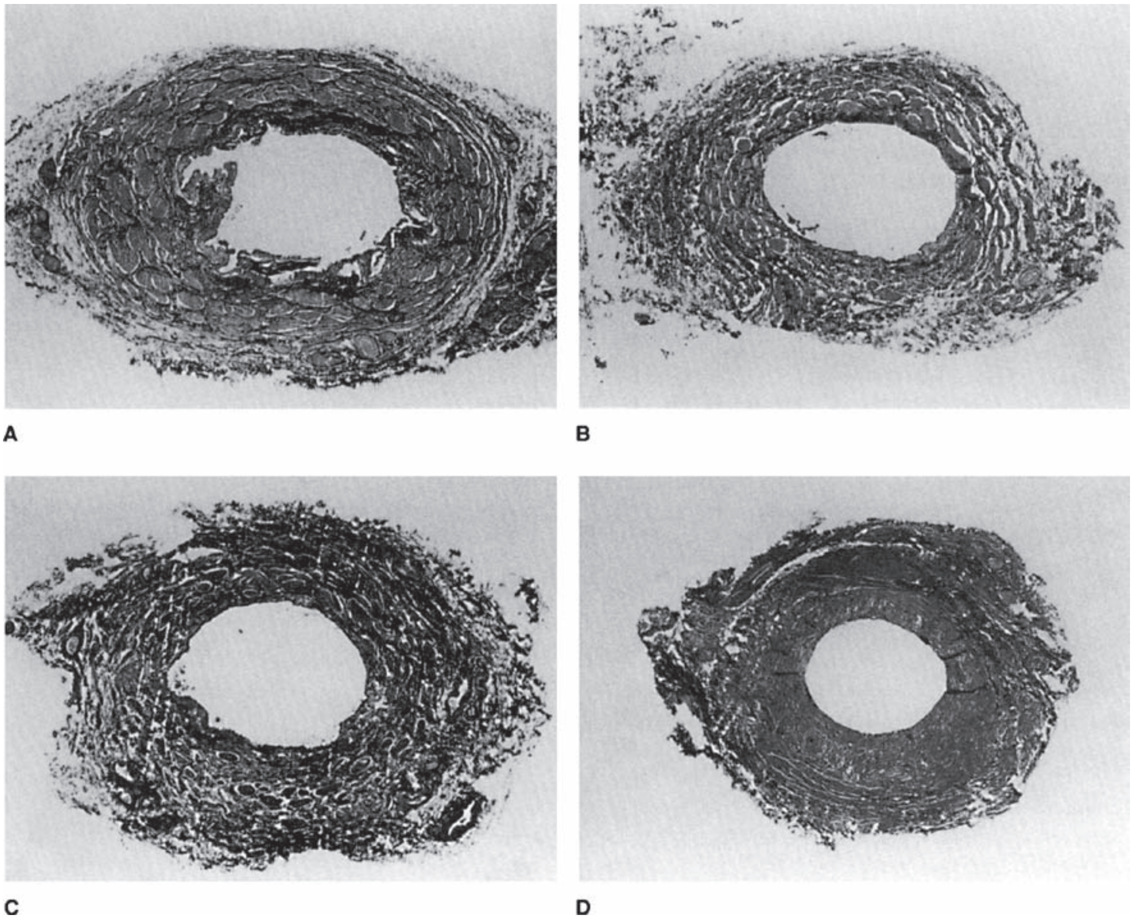


Figura 13.4. Histología de los varios grados de debilidad muscular de la submucosa del orificio del uréter. (Véase también la figura 13.9.) ***A:*** normal. Deficiencia mínima. (Orificio en cono.) ***B:*** debilidad muscular más marcada. (Orificio en estadio.) ***C:*** deficiencia muscular marcada. (Orificio en herradura.) ***D:*** deficiencia muscular extrema. Sólo pueden verse unas cuantas fibras musculares el resto es tejido colagenoso.

que abarca el trígono y el uréter intravesical. Además, la presión de micción muy anormal puede llevar a reflujo, en cuyo caso, puede ocurrir pielonefritis. Después de que se elimina la infección, la cistografía no vuelve a revelar reflujo. Se cree que una unión que es normal por completo no se descompensa aun bajo estas circunstancias.

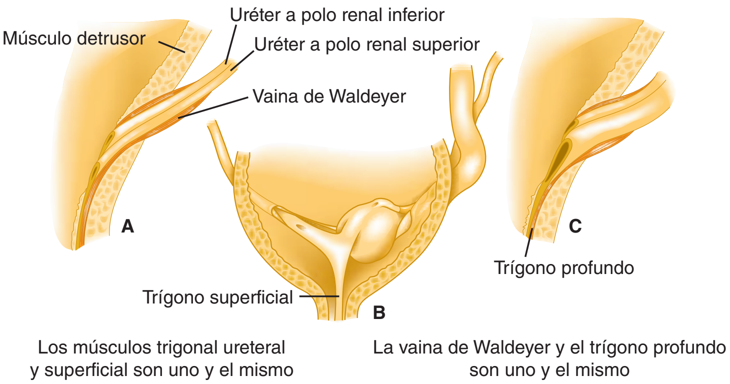
Se ha demostrado que la pielonefritis del embarazo está relacionada con VUR. Muchos pacientes mencionan antecedentes de infecciones de las vías urinarias durante la infancia. La implicación es que "desarrollan" el reflujo en la pubertad, pero si la bacteriuria se establece durante el embarazo, sus válvulas "límite" pueden volverse incompetentes. Este trastorno puede agravarse con las hormonas del embarazo, que llegan a contribuir a una pérdida adicional del tono del complejo ureterotrigonal. Después del parto, ya no se presenta reflujo (Hutch y Amar, 1972).

Síndrome de Eagle-Barrett (abdomen en ciruela)

El síndrome de Eagle-Barrett es un trastorno raro en el que se presentan problemas con el desarrollo normal de los músculos abdominales y el músculo liso de los uréteres y la vejiga. El criptorquidismo bilateral es la regla. En ocasiones, también se observan pie equino varo y dislocación de la cadera. Debido a que el músculo liso del complejo ureterotrigonal es deficiente, se espera reflujo; por tanto, se encuentra hidroureteronefrosis avanzada.

Causas iatrogénicas

Ciertos procedimientos pueden llevar a regurgitación ureteral temporal o permanente.

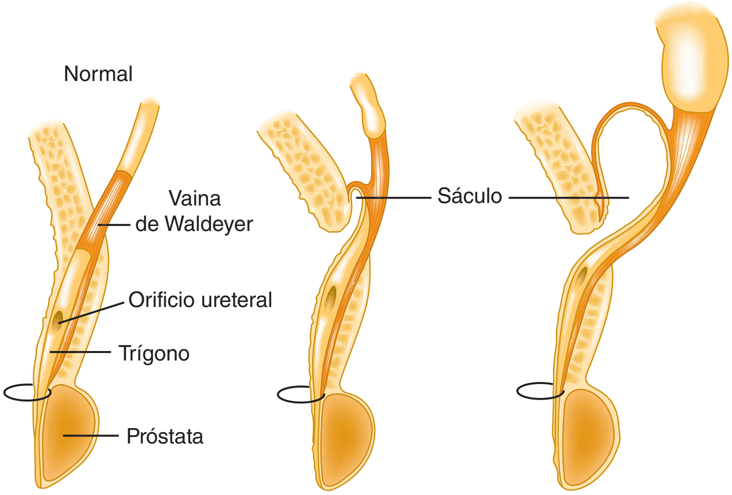

Uréter a polo renal inferior
Músculo detrusor
Uréter a polo renal superior
Vaina de Waldeyer
A
B
C
Trígono profundo
Trígono superficial
Los músculos trigonal ureteral
y superficial son uno y el mismo
La vaina de Waldeyer y el trígono profundo
son uno y el mismo

▲ **Figura 13.5.** Duplicación ureteral y ureterocele como causas de reflujo vesicoureteral. ***A:*** duplicación ureteral que muestra uréteres yuxtavesicales e intravesicales dentro de una vaina común (de Waldeyer). El uréter superior, que siempre drena el polo renal inferior, tiene un segmento intravesical más corto; además, carece en cierta medida de músculo. Por tanto, tiende a permitir el reflujo. ***B:*** duplicación con ureterocele que siempre abarca el uréter caudal, que drena el polo renal superior. El orificio de punto es obstructivo, causando hidroureteronefrosis. La dilatación amplia del uréter y el hiato ureteral resultante acortan el segmento intravesical del otro uréter, a menudo produciendo reflujo. ***C:*** la resección del ureterocele permite reflujo en ese uréter.

A. Prostatectomía

Con cualquier tipo de prostatectomía, la continuidad del trígono superficial se ve interrumpida en el cuello vesical. Si el trígono proximal se mueve hacia arriba, puede ocurrir reflujo temporal. Este mecanismo llega a ser responsable de la fiebre elevada (y aun bacteremia) que en ocasiones se observa cuando la sonda por fin se elimina. Por fortuna, en 2 a 3 semanas el trígono se vuelve a anclar y el reflujo cesa.

La hipertrofia trigonal previa (debido a la obstrucción prostática) ayuda a compensar el efecto de la interrupción trigonal; por tanto, tal vez nunca ocurra el reflujo.


Normal
Vaina
de Waldeyer
Orificio ureteral
Trígono
Próstata
Sáculo

▲ **Figura 13.6.** Desarrollo del sáculo ureteral, que se aprecia en ocasiones en caso de reflujo primario, pero con más frecuencia se ve en vejigas obstruidas o neurogénicas con trabeculación marcada. Obsérvese que la mucosa vesical se hernia a través del hiato ureteral, que empuja el orificio ureteral con él. Al final, el orificio puede abrirse en el sáculo en lugar de hacerlo en la vejiga.

B. Resección en cuña del cuello vesical posterior

La resección en cuña del cuello vesical posterior, a menudo desaconsejada cuando se realiza junto con la revisión plástica del cuello vesical para supuesta estenosis o disfunción del cuello vesical, también puede alterar la continuidad del trígono y permitir reflujo.

C. Meatotomía ureteral

A la meatotomía ureteral extensa puede seguirle el reflujo. Sin embargo, por fortuna la incisión limitada del techo del uréter intravesical divide pocas fibras musculares, porque las fibras han dejado el techo para unirse a las fibras musculares en el piso. A la resección amplia por tratamiento del cáncer vesical suele seguirle el reflujo ureteral.

D. Resección de ureterocele

Si el hiato ureteral está muy dilatado, puede presentarse reflujo después de este procedimiento.

▶ Vejiga contraída

Una vejiga contraída secundaria a cistitis intersticial, tuberculosis, radioterapia, carcinoma o esquistosomiasis puede relacionarse con reflujo ureteral.

COMPLICACIONES

VUR daña el riñón mediante uno o los dos mecanismos siguientes: 1) pielonefritis, y 2) hidroureteronefrosis.

▶ Pielonefritis

VUR es uno de los factores contribuyentes comunes que llevan al desarrollo de cistitis, sobre todo en mujeres. Cuando hay reflujo presente, las bacterias alcanzan el riñón y las vías urinarias no pueden vaciarse por completo, de modo que la infección se perpetúa. La pielonefritis se analiza con más detalle en el capítulo 14.

▶ Hidroureteronefrosis (consúltese también el capítulo 12)

Suele observarse dilatación de uréter, pelvis renal y cálices en relación con el reflujo (figura 13.7), en ocasiones a un grado extremo (figura 13.8). Los hombres tienen un segmento largo de uretra estéril; por ello, estos cambios suelen verse en ausencia de infección. El reflujo estéril es menos dañino que el infectado.

Hay tres razones para la dilatación:

1. **Mayor carga de trabajo:** el uréter tiene el objetivo de transportar la orina secretada por el riñón a la vejiga sólo una vez. En presencia de reflujo, cantidades variables de orina van y vienen, y la carga de trabajo puede doblarse, cuadruplicarse o aumentar 10 veces o más. Con el tiempo, el uréter no puede transportar el volumen creciente de orina, y se producen estasis y dilatación.
2. **Presión hidrostática alta:** el uréter está protegido de presiones altas de la vejiga urinaria por una unión ureterovesical competente. Si hay reflujo libre, la presión intravesical alta se transmite de manera directa a las paredes ureterales y pélvicas, lo que produce estiramiento y dilatación marcados.
3. **Musculatura ureteral débil:** en el reflujo, la pared ureteral siempre tiene algún grado de musculatura deficiente. Cuanto más fuerte es el reflujo, más evidente es la deficiencia muscular. En algunos casos se muestra mayor dilatación masiva que en otros. El uréter con musculatura apropiada es más capaz de resistir y compensar el exceso de trabajo y la presión hidrostática que el uréter con deficiencia muscular. El último tiende a experimentar mayor dilatación una vez que está sujeto a cualquier presión intraluminal mayor.

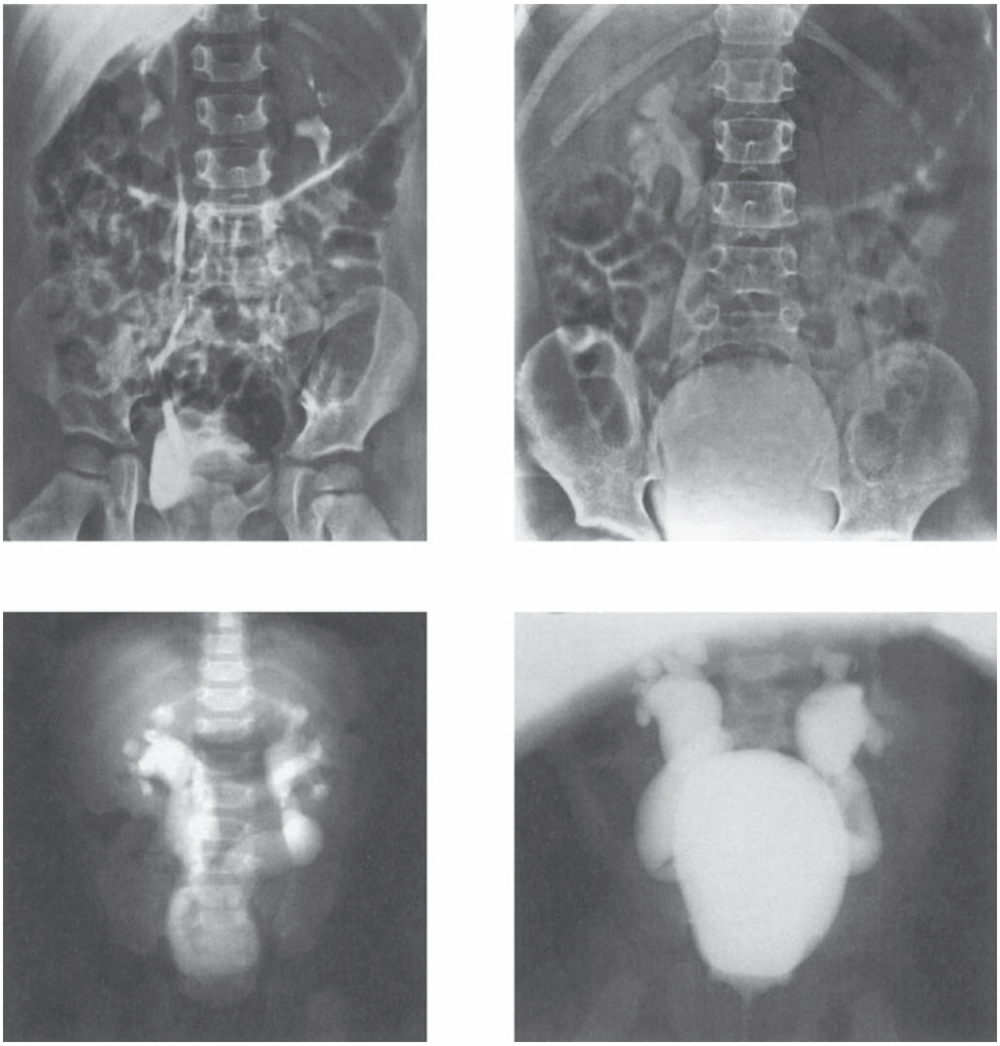
Aún se debate si el reflujo estéril es dañino. El autor y sus colaboradores consideran que hay evidencia concluyente de que un considerable reflujo estéril puede llevar a daño parenquimatoso. El flujo pielointersticial o pielotubular hacia atrás bajo las presiones elevadas del reflujo (el cual no es tan raro que se observe durante estudios cistográficos) lleva a extravasación de orina en el intersticio del riñón. La presencia de orina en cualquier intersticio produce una respuesta inflamatoria marcada con infiltración celular, lo que termina produciendo fibrosis y cicatrización. A largo plazo, esto puede llevar a cambios parenquimatosos indistinguibles de cicatrización pielonefrítica causada por inflamación debida a infección bacteriana. A este daño puede denominársele **nefropatía por reflujo**. Si es grave, produce daño parenquimatoso lo bastante serio para llevar a nefropatía de estado terminal.

Los estudios de Ransley (1976) indican que es más probable que ocurra reflujo intrarrenal en presencia de papilas planas, cóncavas o compuestas, debido a que sus conductos colectores tienden a abrirse con un aumento en la presión y el reflujo intrapélvicos. Las papilas propensas a reflujo suelen verse de manera más común en los segmentos polares del riñón. Las papilas normales también podrían permitir el reflujo intrarrenal, si están aplanadas como resultado de los cambios debidos al reflujo.

La presión intravesical se transmite a través del orificio ureteral incompetente. Esta presión hacia atrás es muy alta en el momento de la micción. Más aún, las uniones ureteropélvicas y ureterovesicales tienen menos capacidad de distensión que el resto del uréter. Cualquier unión puede tener problemas al pasar la cantidad normal de orina secretada más la orina del reflujo; puede producirse obstrucción funcional. Una causa común de “obstrucción” ureteropélvica y ureterovesical es VUR. Estos cambios indican la necesidad de cistografía.

INCIDENCIA

El VUR ocurre en 25 a 40% (Fanos y Cataldi, 2004) de los niños con infección de las vías urinarias, pero sólo en 8% de los adultos con bacteriuria. Esta discrepancia se explica con



▲ **Figura 13.7.** Urografía excretora con cambios que indican reflujo vesicoureteral derecho. ***Parte superior izquierda:*** urografía excretora que muestra urografía derecha normal y un uréter que está un poco dilatado y permanece lleno en toda su longitud. El cambio ureteral produce reflujo. ***Parte superior derecha:*** la cistografía muestra el reflujo. Obsérvese ahora el grado de dilatación del uréter, la pelvis y los cálices. ***Parte inferior izquierda:*** urografía excretora que muestra hidroureteronefrosis bilateral con cicatrización pielonefrítica. Estos hallazgos representan la presencia de reflujo. ***Parte inferior derecha:*** cistouretrografía de micción. Reflujo libre bilateral.

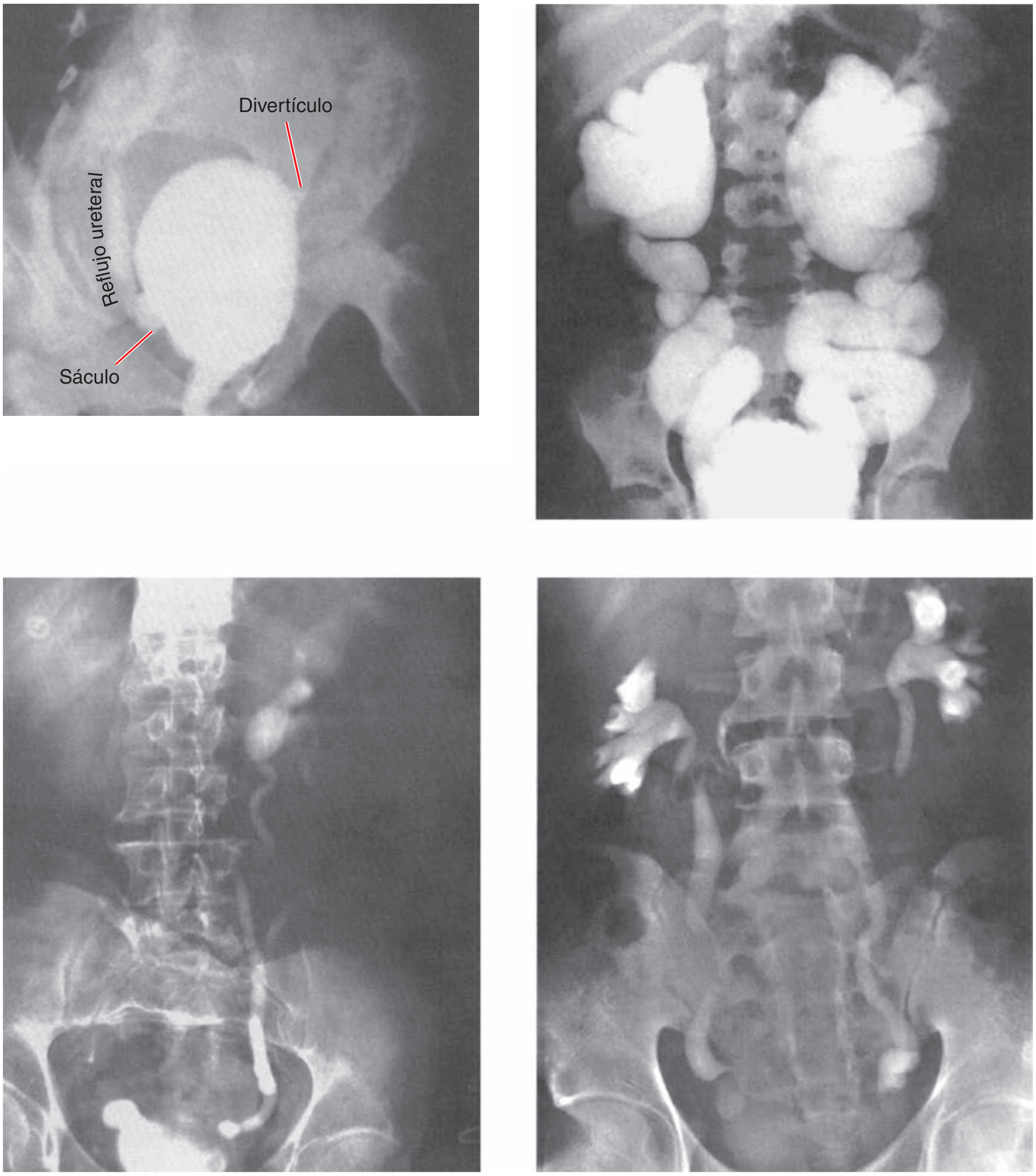
el hecho de que las niñas suelen tener pielonefritis, mientras que las mujeres sólo suelen tener cistitis. La bacteriuria no siempre se relaciona con pielonefritis.

La válvula apenas competente (límite) sólo produce reflujo durante un ataque agudo de cistitis. Debido a que la cistografía sólo se realiza en esos casos después de que se ha erradicado la infección, la incidencia de reflujo encontrada en la cistografía es demasiado baja. Por otra parte, el reflujo es demostrable en 85% de los pacientes cuyas urografías excretoras revelan cambios significativos típicos de la pielonefritis curada.

Cuando la infección relacionada con reflujo ocurre durante las primeras semanas de vida, muchos pacientes padecen septicemia y uremia. La mayoría son niños con válvulas uretrales posteriores. Después de un año de edad, la relación mujer: hombre de niños con infección y reflujo es entre 3:1 y 4:1.

HALLAZGOS CLÍNICOS

Los antecedentes compatibles con pielonefritis aguda indican la presencia de VUR. Esto se ve con más frecuencia en mujeres, sobre todo jóvenes. La persistencia de "cistitis" recurrente



▲ **Figura 13.8.** Las cistografías revelan reflujo vesicoureteral. ***Parte superior izquierda:*** sáculo en la unión ureterovesical derecha. ***Parte superior derecha:*** meningomielocele. Reflujo con fuerte hidroureteronefrosis bilateral; creatinina sérica, 0.6 mg/dl; excreción de fenolsulfonftaleína, 5% en 1 hora. ***Parte inferior izquierda:*** paciente de posprostatectomía con reflujo en los sáculos izquierdo y bilaterales. ***Parte inferior derecha:*** niño de 10 años con meningomielocele. La vejiga se ha vaciado. Se muestra alteración del drenado en las uniones ureterovesicales. (Cortesía de Hutch JA, Amar AD: *Vesicoureteral Reflux and Pielonephritis.* Appleton-Century-Crofts, 1972.)

puede sugerir la posibilidad de reflujo. Estos pacientes a menudo tienen pielonefritis de grado bajo asintomática.

▶ Síntomas relacionados con reflujo

A. Pielonefritis sintomática

Los síntomas usuales en adultos son escalofríos y fiebre elevada, dolor renal, náuseas y vómito, además de síntomas de cistitis. En niños, sólo llegan a presentarse fiebre, dolores abdominales vagos y, en ocasiones, diarrea.

B. Pielonefritis asintomática

Es posible que se carezca por completo de síntomas. Los hallazgos incidentales de piuria y bacteriuria pueden ser las únicas pistas. Este hecho indica la necesidad de análisis de orina de vigilancia en todos los niños.

C. Síntomas de cistitis única

En casos de que sólo haya síntomas de cistitis, la bacteriuria es resistente a fármacos antimicrobianos, o la infección recurre con rapidez después del tratamiento. Estos pacientes pueden tener reflujo con pielonefritis crónica asintomática.

D. Dolor renal a la micción

De manera sorprendente, el dolor renal al orinar es una queja rara en pacientes con VUR.

E. Uremia

La última etapa del reflujo bilateral es la uremia debida a la destrucción del parénquima renal mediante hidronefrosis o pielonefritis (o ambas). El paciente a menudo se ajusta a la insuficiencia renal y puede tener un aspecto muy sano. Muchos trasplantes renales se realizan en pacientes con riñones deteriorados secundarios a reflujo e infección concomitante. Un diagnóstico temprano, con base en el cuidadoso análisis de orina, conduciría a un diagnóstico apropiado en la infancia. La pielonefritis progresiva es prevenible, con pocas excepciones.

F. Hipertensión

En las etapas posteriores de la pielonefritis atrófica, se observa una incidencia significativa de hipertensión.

▶ Síntomas relacionados con enfermedad

La perspectiva clínica suele estar dominada por los signos y síntomas de la enfermedad primaria.

A. Obstrucción de las vías urinarias

Las niñas pequeñas pueden tener dificultades para iniciar el chorro urinario, además de un chorro alterado o intermitente secundario a espasmo del músculo estriado periuretral (consúltese "Estenosis uretral distal", en el capítulo 41). En hombres, el flujo urinario puede ser lento como resultado de válvulas uretrales posteriores (lactantes) o hipertrofia prostática (hombres mayores de 50 años).

B. Enfermedad de la médula espinal

El paciente puede tener una enfermedad neurogénica seria como paraplejia, cuadriplejia, esclerosis múltiple o mielomeningocele. Los síntomas pueden limitarse a los de vejiga neurogénica: incontinencia y retención urinarias, o volumen residual grande y tenesmo vesical.

▶ Hallazgos físicos

Durante un ataque de pielonefritis aguda, puede observarse dolor renal a la palpación. Sin embargo, su ausencia no descarta la infección crónica renal. La palpación y percusión del área suprapúbica puede revelar una vejiga distendida secundaria a obstrucción o enfermedad neurogénica. El hallazgo de una masa dura en la línea media profunda de la pelvis en un lactante varón puede representar una vejiga demasiado engrosada, causada por válvulas uretrales posteriores. La exploración puede revelar un déficit neurológico compatible con vejiga parética.

▶ Hallazgos de laboratorio

La complicación más común del reflujo, sobre todo en mujeres, es la infección. La bacteriuria sin piuria no es poco común. En hombres, la orina puede ser estéril debido a que la uretra es larga y estéril.

La creatinina sérica puede estar elevada en la etapa avanzada del daño renal, pero puede ser normal aunque el grado de reflujo e hidronefrosis sea marcado (figura 13.8, parte superior derecha).

▶ Hallazgos radiográficos

La radiografía simple puede revelar evidencia de espina bífida, mielomeningocele o ausencia del sacro y, por tanto, señala a un déficit neurológico. Aun en el caso de VUR, las urografías excretoras pueden ser normales, pero suelen observarse una o más de las siguientes pistas de la presencia de reflujo (figura 13.7): 1) un uréter inferior dilatado de manera persistente; 2) áreas de dilatación en el uréter; 3) uréter visualizado en toda su longitud; 4) la presencia de hidroureteronefrosis con un segmento estrecho ureteral yuxtavesical, o 5) cambios de pielonefritis curada (engrosamiento caliceal con infundíbulo estrecho o adelgazamiento cortical). Una urografía intravenosa normal no descarta reflujo.

La presencia de duplicación ureteral sugiere la posibilidad de reflujo en el polo inferior del riñón. En este caso, puede verse hidronefrosis o cambios compatibles con cicatrización pielonefrítica. La anormalidad del segmento superior de un sistema duplicado puede ser causada por la presencia de un orificio ureteral ectópico con reflujo o por obstrucción secundaria a ureterocele.

El reflujo se diagnostica mediante la demostración de su existencia con una de las siguientes técnicas: cistografía simple o demorada, cistouretrografía de micción o cinefluoroscopia de micción. Puede usarse una gammagrafía: se instila 1 mci de ^{99m}Tc en la vejiga junto con solución salina estéril, y la cámara revela reflujo ureteral.

El reflujo puede demostrarse mediante una técnica que usa indigotindisulfonato de sodio (índigo carmín), una tinta azul. La vejiga se llena con agua estéril que contiene 5 ml de índigo carmín por 100 ml, después de lo cual el paciente orina y la vejiga se irriga por completo con agua estéril. Los orificios ureterales se ven entonces con el cistoscopio por flujo teñido de azul. Esta técnica tiene la ventaja de que no se usa radiación ionizante, y su eficiencia es igual a la de la cistouretrografía de micción. En general, el reflujo que sólo es demostrable con micción se relaciona con una válvula más competente que el reflujo que ocurre a bajas presiones. Como se ha señalado, la imposibilidad de demostrar el reflujo en un estudio no descarta el reflujo intermitente.

La fase de micción de la cistografía puede revelar cambios compatibles con estenosis uretral distal con espasmo secundario de los músculos periuretrales voluntarios en niñas (figura 39.1) o cambios diagnósticos de válvulas uretrales posteriores en niños pequeños.

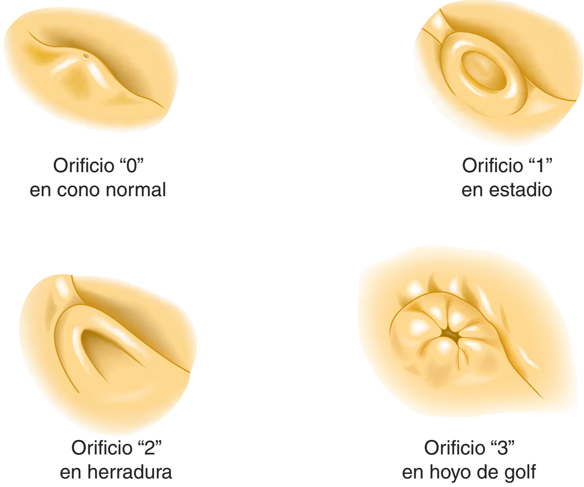
Exploración instrumental

A. Cistoscopia

La mayoría de las niñas pequeñas con reflujo tienen paredes lisas o vejigas sólo un poco trabeculadas. Pueden ser evidentes cistitis crónica, duplicación ureteral o ureterocele. Un orificio puede ser ectópico y encontrarse en el cuello vesical o aún en la uretra. Cuando la vejiga está llena, un pequeño divertículo puede formarse en el techo del orificio ureteral (figura 13.6). Estos hallazgos indican la posibilidad de reflujo. La principal contribución de la cistoscopia consiste en permitir el estudio de características morfológicas del orificio ureteral y su posición relacionada con el cuello vesical (figura 13.9). Sin embargo, no debe realizarse la cistoscopia como parte del trabajo para el reflujo. En cambio, puede realizarse antes de la corrección quirúrgica para definir la vejiga anatómica y descartar otras anomalías de la vejiga y el uréter.

1. Morfología: el orificio de un uréter normal tiene el aspecto de un cono volcánico. El de una válvula un poco débil tiene el aspecto de un estadio de fútbol; uno aún más débil el de una herradura con su extremo abierto señalando hacia el cuello vesical. La unión que es incompetente por completo tiene un orificio tipo hoyo de golf que recae sobre el hiato ureteral.

2. Posición: por mucho, cuanto más defectuoso sea el aspecto del orificio ureteral, más lejos del cuello vesical se encuentra. El grado de lateralización del orificio refleja el grado de deficiencia ureterotrigonal.


Orificio "0"
en cono normal

Orificio "1"
en estadio

Orificio "2"
en herradura

Orificio "3"
en hoyo de golf

▲ **Figura 13.9.** Aspecto cistoscópico del orificio ureteral normal y tercero de incompetencia de la unión ureterovesical. (Véase también la figura 13–4.) (Reproducida, con autorización, de Lyon RP, *et al.*: The ureteral orifice: Its configuration and competency. J Urol 1969;102:504.)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La obstrucción vesicoureteral funcional (no oclusiva) puede causar cambios similares a los que sugieren la presencia de reflujo en la urografía excretora. Varias cistografías dejan de mostrar el reflujo. Tanagho y colaboradores (1970) demostraron que esta obstrucción congénita se debe a una abundancia de fibras musculares lisas orientadas de manera circular en la musculatura ureteral en este punto. Su acción es esfintérica.

La obstrucción significativa distal al cuello vesical lleva a hipertrofia de los músculos detrusor y trigonal. El último ejerce un empuje exagerado en el uréter intravesical y, por tanto, causa obstrucción funcional (Tanagho y Meyers, 1965). Por tanto, debe esperarse hidroureteronefrosis; el VUR es poco común.

Otras lesiones que pueden causar hidroureteronefrosis sin reflujo son cálculos ureterales bajos, oclusión del uréter por cáncer cervical o prostático, tuberculosis de las vías urinarias y esquistosomiasis.

TRATAMIENTO

Es imposible indicar un curso conciso y definido para el tratamiento de VUR debido a los muchos factores incluidos y porque no hay unanimidad de opinión entre urólogos sobre este tema. En general, tal vez más de la mitad de los casos de reflujo primario que ocurren en niños pueden controlarse por medios no quirúrgicos; el resto requiere alguna forma de procedimiento quirúrgico. Los adultos con reflujo suelen requerir vesicoureteroplastia.

Tratamiento médico

A. Indicaciones

En casi todos los casos, los niños con reflujo primario suelen tratarse por medios médicos, porque hay una posibilidad de resolución espontánea. Los predictores positivos para la resolución del reflujo son reflujo unilateral, grados menores de reflujo, edad temprana de presentación y género masculino (Estrada, *et al.*, 2009). Un niño con válvulas uretrales posteriores puede cesar de tener reflujo una vez que se han destruido estas válvulas.

En una mujer, quien eventualmente desarrolla pielonefritis aguda después de tener relaciones sexuales, pero cuya orina se limpia con rapidez en el tratamiento antimicrobiano, es probable que el reflujo se controle si ella sigue los pasos para evitar infecciones vesicales. Esto es muy cierto si el reflujo no puede demostrarse mediante cistografía cuando su orina es estéril. El mantenimiento de orina estéril permite que su válvula "límite" permanezca competente.

B. Métodos de tratamiento

La infección urinaria debe tratarse de manera definitiva con fármacos antimicrobianos, y después debe continuarse el tratamiento supresor crónico hasta que se haya resuelto el reflujo o se haya corregido por medios quirúrgicos. Sin embargo, estudios recientes han desafiado la efectividad de los antibióticos profilácticos en el tratamiento de niños con VUR (revisado por Koyle y Caldamone, 2007). Un porcentaje similar de infección de las vías urinarias de casi 23% se vio en quienes recibieron y no recibieron antibióticos profilácticos. Además, no se observó diferencia en el daño renal entre pacientes con VUR distribuidos al azar para recibir profilaxis con antibióticos o sin ellos. Se han instituido pruebas prospectivas actuales, aleatorizadas, para evaluar de manera más definitiva la efectividad de los antibióticos profilácticos en el tratamiento de pacientes con VUR primario.

Los niños con reflujo a menudo tienen micción disfuncional debido a sus vejigas de pared delgada y no perciben la urgencia normal para orinar cuando la vejiga está llena. Se pierde tono adicional del detrusor con el llenado excesivo, lo que aumenta la probabilidad de orina residual. Estos niños deben "orinar guiados por el reloj" cada 3 a 4 horas, sientan urgencia o no. Así puede reducirse al máximo la orina residual vesical.

C. Evaluación del éxito del tratamiento médico

Deben repetirse las cistografías cada 12 a 18 meses. La urografía excretora o la resonancia magnética nuclear del riñón debe realizarse de manera periódica para tener la seguridad de que no ocurre deterioro renal. En casi la mitad de los niños con reflujo, éste se resuelve durante la observación.

Tratamiento quirúrgico

A. Indicaciones

El reflujo causado por las siguientes anormalidades no desaparece de manera espontánea: 1) orificio ureteral ectópico; 2) duplicación ureteral; 3) ureterocele relacionado con duplicación ureteral y reflujo en el uréter no afectado, y 4) reflujo de baja presión con hidroureteronefrosis significativa.

Las indicaciones absolutas para cirugía son las siguientes: 1) si no es posible mantener la orina estéril y el reflujo persiste; 2) si la pielonefritis aguda recurre a pesar de un régimen médico estricto y tratamiento antimicrobiano supresor crónico; 3) si el mayor daño renal se muestra mediante urografías excretoras seriales o resonancia magnética nuclear, o 4) si no hay cumplimiento con tratamiento médico. Indicaciones relativas para cirugía son imposibilidad de resolución después de un periodo de observación prolongado (es decir, > 3 años), decisión paterna (evitar el uso crónico de antibióticos o evaluación radiológica) o presencia de un divertículo.

B. Tipos de tratamiento quirúrgico

En casos de función muy alterada del riñón y uréteres con dilatación masiva, tal vez se requiera desviación urinaria preliminar para mejorar la función renal y permitir que los uréteres dilatados recuperen el tono, después de lo cual puede realizarse un alivio definitivo de la obstrucción (p. ej., válvulas uretrales posteriores) y ureterovesicoplastia en el momento óptimo. Algunos pacientes con lesiones irreversibles que causan reflujo (como mielomeningocele) o uréteres muy dañados y atónicos pueden requerir desviación permanente de la orina (es decir, anastomosis ureteroileocutánea).

1. Derivación urinaria temporal: si la orina con reflujo se drena con libertad en la vejiga, la cistostomía (o una sonda uretral permanente en niñas) puede resultar útil. Si los uréteres están dilatados y torcidos, un asa baja redundante puede acercarse a la piel. El uréter se abre en este punto y la orina se recolecta en una bolsa de ileostomía. Más adelante, pueden resecarse el asa y la sección del uréter distal a él, además de reimplantarse el uréter proximal al asa en la vejiga. Tal vez sea necesaria la nefrostomía, si no hay redundancia ureteral.

2. Derivación urinaria permanente: si no puede realizarse con éxito la ureterovesicoplastia, lo indicado es un tipo de desviación de Bricker. Si la función renal es deficiente y los uréteres están muy dilatados y atónicos, el procedimiento de elección puede ser la desviación ureterocutánea.

3. Otros procedimientos quirúrgicos

a) Si el reflujo es unilateral, con el riñón afectado muy dañado y el otro riñón normal, lo indicado es la nefrectomía.

b) Si un polo renal de un sistema duplicado carece, en esencia, de función, debe realizarse la heminefrectomía con eliminación de todo el uréter. Si hay hidronefrosis moderada de un polo renal con duplicación, una opción es la anastomosis del uréter dilatado o la pelvis al uréter o la pelvis normal. Debe extirparse el resto del uréter dilatado y con reflujo.

c) En el reflujo unilateral, la anastomosis del extremo inferior del uréter con reflujo en el lado de su pareja normal (transureteroureterostomía) cuenta con algunos proponentes.

4. Reparación definitiva de la unión ureterovesical (ureterovesicoplastia)

a) **Principios de la reparación (Tanagho, 1970)**

1. Resección de los 2 a 3 cm inferiores del uréter en que el músculo está subdesarrollado.
2. Liberación de suficiente uréter extravesical, de modo que puede formarse un segmento intravesical de 2.5 cm de largo.
3. Colocación del uréter intravesical en una posición submucosa.
4. Sutura de la pared del nuevo orificio ureteral a la orilla de corte del músculo trigonal.

b) **Tipos de operación:** los siguientes procedimientos satisfacen los principios anteriores y han tenido éxito en un gran porcentaje de casos: reparación suprahiatal, con aumento en la longitud del uréter intravesical arriba del nivel del hiato ureteral (Paquin, 1959; Politano y Leadbetter, 1958); reparación infrahiatal, con los procedimientos de avance de Hutch (1963) y Glenn y Anderson (1967); la reparación supra e infrahiatal combinada, que es la más atractiva; y la reparación trastrigonal (Cohen, 1975).

Si los uréteres son demasiado tortuosos, las porciones redundantes deben resecarse. Si están demasiado dilatados, deben adecuarse a un tamaño más cercano al normal.

c) **Resultados de la ureterovesicoplastia:** casi 93% de los pacientes dejan de mostrar reflujo después de la ureterovesicoplastia. Casi 3% desarrolla estenosis ureterovesical que requiere nueva operación. Por lo menos 75% presenta y mantiene una orina estéril, sin fármacos antimicrobianos 3 a 6 meses después de la cirugía. Muchos pacientes en quienes la bacteriuria persiste sólo tienen cistitis. Esto se ha demostrado mediante el hallazgo de que muestras de orina renal, recolectadas mediante sondas ureterales, son estériles. Los ataques febriles cesan. Si se considera que sólo los casos más graves y avanzados se remiten para reparación quirúrgica, se trata de resultados impresionantes, y exceden en gran medida los índices de cura reportados cuando sólo se utilizan fármacos antimicrobianos (10 a 15%). De manera correcta, esta operación se considera uno de los logros más significativos de la urología moderna.

C. Inyección transuretral suburetérica (STING)

En fechas más recientes, el tratamiento endoscópico del reflujo se ha vuelto popular. En el uréter entre paredes puede inyectarse un material biocompatible, como una mezcla de microesferas de dextranómero y ácido hialurónico no animal y estabilizado. El fármaco para formar volumen permite la coaptación del orificio ureteral y el uréter entre paredes (Aaronson, 2005) para evitar el reflujo. El índice de éxito para el procedimiento STING varía de 70 a 90%, dependiendo del grado del reflujo tratado. Aunque no se acerca al índice de cura de la cirugía abierta, se han identificado mejoras técnicas y factores de riesgo para falla que están orientados a mejorar el desempeño (revisado por Routh, *et al.*, 2010). Estudios más recientes han sugerido que el VUR puede recurrir después de una inyección endoscópica correcta, lo que requiere seguimiento a largo plazo (Yucel, *et al.*, 2007; Holmdahl, *et al.*, 2010).

PRONÓSTICO

El tratamiento conservador, de acuerdo con lo delineado antes, se ha aplicado con éxito en la cura del reflujo y, por tanto, de la infección en pacientes con reflujo que se juzga que tienen válvulas apenas competentes.

Los pacientes con válvulas ureterovesicales incompetentes sujetas a reparación quirúrgica también tienen un pronóstico excelente. Sin embargo, unos cuantos niños tienen vías urinarias tan dañadas, cuando por fin se les remite a procedimientos diagnósticos, que es poca la ayuda que puede ofrecerse, aparte de la desviación urinaria permanente.

BIBLIOGRAFÍA

Aaronson IA: Does deflux alter the paradigm for the management of children with vesicoureteral reflux? Curr Urol Rep 2005; 6(2): 152-156.

Agarwal S: Vesicoureteral reflux and urinary tract infections. Curr Opin Urol 2000; 10:587.

Ataei N *et al.*: Screening for vesicoureteral reflux and renal scars in siblings of children with known reflux. Pediatr Nephrol 2004; 19(10):1127-1131.

Atwell JD, Cox PA: Growth of the kidney following unilateral antireflux surgery. Eur Urol 1981; 7:257.

Bailey RR, Rolleston GL: Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy: The Christchurch contribution. N Z Med J 1997; 110:266.

Bakshandeh K *et al.*: Vesicoureteral reflux and end stage renal disease. J Urol 1976; 116:557.

Belman AB: Vesicoureteral reflux. Pediatr Clin North Am 1997; 44:1171.

Birmingham Reflux Study Group: Operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: Five years' observation. Br Med J Clin Res 1987; 295:237.

Blake NS, O'Connell E: Endoscopic correction of vesicoureteric reflux by subureteric Teflon injection: Follow-up ultrasound and voiding cystography. Br J Radiol 1989; 62:443.

Bomalaski MD *et al.*: Vesicoureteral reflux and ureteropelvic junction obstruction: Association, treatment options and outcome. J Urol 1997; 157:969.

Bourne HH *et al.*: Intrarenal reflux and renal damage. J Urol 1976; 115:304.

Bower WF *et al.*: Dysfunctional elimination symptoms in childhood and adulthood. J Urol 2005; 174(4, Pt 2):1623-1627; discussion 1627-1628.

Carvas F *et al.*: The genetics of primary, nonsyndromic vesicoureteral reflux. Curr Opin Urol 2010; 20:336-342.

Cohen SJ: Ureterocystoneostomie: Eine neue antireflux Technik. [Ureterocystoneostomy: A new technique for reflux prevention.] Aktuelle Urologie 1975; 6:1.

Darge K: Diagnosis of vesicoureteral reflux with ultrasonography. Pediatr Nephrol 2002; 17:52.

de Klerk DP *et al.*: Vesicoureteral reflux and ureteropelvic junction obstruction: Late occurrence of ureteropelvic obstruction after successful ureteroneocystostomy. J Urol 1979; 121:816.

Devriendt K *et al.*: Vesico-ureteral reflux: A genetic condition? Eur J Pediatr 1998; 157:265.

Dewan PA: Ureteric reimplantation: A history of the development of surgical techniques. BJU Int 2000; 85:1000.

Dewan PA, Anderson P: Ureterocystoplasty: The latest developments. BJU Int 2001; 88:744.

Duckett JW Jr: Ureterovesical junction and acquired vesicoureteral re-flux. J Urol 1982; 127:249.

Duckett JW, Bellinger MF: A plea for standardized grading of vesicoureteral reflux. Eur Urol 1982; 8:74.

Estrada CR Jr *et al.*: Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: Results from 2462 children. J Urol 2009; 182(4):1535-1541.

Fanos V, Cataldi L: Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. Lancet 2004; 364(9446):1720-1722.

Garin EH *et al.*: Primary vesicoureteral reflux: Review of current concepts. Pediatr Nephrol 1998; 12:249.

Glenn JF, Anderson EE: Distal tunnel ureteral reimplantation. J Urol 1967; 97:623.

Greenfield SP, Wan J: The relationship between dysfunctional voiding and congenital vesicoureteral reflux. Curr Opin Urol 2000; 10(6):607-610.

Hendren WH: Complications of megaureter repair in children. J Urol 1975; 113:228.

Holland NH *et al.*: Relation of urinary tract infection and vesicoureteral reflux to scars: Follow-up of thirty-eight patients. J Pediatr 1990; 116:S65.

Holmdahl G *et al.*: The Swedish reflux trial in children: II. Vesicoureteral reflux outcome. J Urol 2010; 184(1):280-285.

Huland H *et al.*: Vesicoureteral reflux in end stage renal disease. J Urol 1979; 121:10.

Hutch JA: Ureteric advancement operation: Anatomy, technique, and early results. J Urol 1963; 89:180.

Hutch JA: The mesodermal component: Its embryology, anatomy, physiology and role in prevention of vesicoureteral reflux. J Urol 1972; 108:406.

Hutch JA, Amar AD: *Vesicoureteral Reflux and Pyelonephritis*. Appleton-Century-Crofts, New York, 1972.

Jodal U *et al.*: Medical or surgical management for children with vesico-ureteric reflux? Acta Paediatr Suppl 1999; 88:53.

Johnston JH: Vesicoureteric reflux with urethral valves. Br J Urol 1979; 51:100.

Kershen RT, Atala A: New advances in injectable therapies for the treatment of incontinence and vesicoureteral reflux. Urol Clin North Am 1999; 26:81.

Koff SA: Relationship between dysfunctional voiding and reflux. J Urol 1992; 148:1703.

Koff SA, Murtagh DS: The uninhibited bladder in children: Effect of treatment of recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. J Urol 1983; 130:1138.

Koo HP, Bloom DA: Lower ureteral reconstruction. Urol Clin North Am 1999; 26:167.

Koyle MA, Caldamone AA: Part 4: Considerations regarding the medical management of VUR: What have we really learned? Curr Med Res Opin 2007; 23(Suppl 4):S21-S25.

Lerner GR *et al.*: Reflux nephropathy. Pediatr Clin North Am 1987; 34:747.

Lyon RP *et al.*: Treatment of vesicoureteral reflux: Point system based on 20 years of experience. Trans Am Assoc Genitourin Surg 1979; 71:146.

Lyon RP *et al.*: The ureteral orifice: Its configuration and competency. J Urol 1969; 102:504.

Mundy AR *et al.*: Improvement in renal function following ureteric reimplantation for vesicoureteric reflux. Br J Urol 1982; 53:542.

O'Donnell B: Management of urinary tract infection and vesicoureteric reflux in children. 2. The case for surgery. Br Med J 1990; 300:1393.

Paltiel HJ, Lebowitz RL: Neonatal hydronephrosis due to primary vesicoureteral reflux: Trends in diagnosis and treatment. Radiology 1989; 170:787.

Paquin AJ Jr: Ureterovesical anastomosis: The description and evaluation of a technique. J Urol 1959; 82:573.

Politano VA, Leadbetter WF: An operative technique for correction of vesicoureteral reflux. J Urol 1958; 79:932.

Pope JC IV *et al.*: How they begin and how they end: Classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT. J Am Soc Nephrol 1999; 10:2018.

Ransley PG: The renal papilla and intrarenal reflux. In: Williams PI, Chisholm GD (eds) *Scientific Foundations of Urology*. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1976.

Ransley PG: Vesicoureteral reflux: Continuous surgical dilemma. Urology 1978; 12:246.

Roberts JA: Experimental pyelonephritis in the monkey. 4. Vesicoureteral reflux and bacteria. Invest Urol 1976; 14:198.

Rolleston GL *et al.*: Intrarenal reflux and the scarred kidney. Arch Dis Child 1974; 49:531.

Rose JS *et al.*: Intrarenal reflux and its relationship to renal scarring. J Urol 1975; 113;400.

Routh JC *et al.*: Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: Systematic review. Pediatrics 2010;125(5):1010-1019.

Salvatierra O Jr *et al.*: Primary vesicoureteral reflux and end-stage renal disease. JAMA 1973; 226:1454.

Salvatierra O Jr, Tanagho EA: Reflux as a cause of end stage kidney disease: Report of 32 cases. J Urol 1977; 117:441.

Seruca H: Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: A prospective study. J Urol 1989; 142:494.

Shimada K *et al.*: Renal growth and progression of reflux nephropathy in children with vesicoureteral reflux. J Urol 1988; 140:1097.

Sillen U: Bladder dysfunction in children with vesico-ureteric reflux. Acta Paediatr Suppl 1999; 88:40.

Skoog SJ *et al.*: A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. J Urol 1987; 138:941.

Smellie JM: Vesico-ureteric reflux. Acta Paediatr 1999; 88:1182.

Stephens FD: Treatment of megaloureters by multiple micturition. Aust N Z J Surg 1957; 27:130.

Tanagho EA: Surgical revision of the incompetent ureterovesical junction: A critical analysis of techniques and requirements. Br J Urol 1970; 42:410.

Tanagho EA: Ureteral tailoring. J Urol 1971; 106:194.

Tanagho EA: The pathogenesis and management of megaureter. In: Johnston JH, Goodwin WE (eds) *Reviews in Paediatric Urology*. Excerpta Medica, North Holland, The Netherlands, 1974.

Tanagho EA *et al*.: Primary vesicoureteral reflux: Experimental studies of its etiology. J Urol 1965; 93:165.

Tanagho EA *et al*.: The intravesical ureter in primary reflux. J Urol 1969; 101:824.

Tanagho EA *et al*.: Pathophysiology of functional ureteral obstruction. J Urol 1970; 104:73.

Tanagho EA, Jonas U: Reduced bladder capacity: Cause of uretero-vesical reflux. Urology 1974; 4:421.

Tanagho EA, Meyers FH: Trigonal hypertrophy: A cause of ureteral obstruction. J Urol 1965; 93:678.

Tanagho EA, Pugh RCB: The anatomy and function of the uretero-vesical junction. Br J Urol 1963; 35:151.

Van den Abbeele AD *et al*.: Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patients with known reflux: Radionuclide cystography. Pediatrics 1987; 79:147.

Verber IG *et al*.: 99mTc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan as first investigation of urinary tract infection. Arch Dis Child 1988; 63:1320.

Weiss RA: Update on childhood urinary tract infections and reflux. Semin Nephrol 1998; 18:264.

Weiss RM, Biancani P: Characteristics of normal and refluxing ureterovesical junctions. J Urol 1983; 129:858.

Whitaker RH: Reflux induced pelvi-ureteric obstruction. Br J Urol 1976; 48:555.

White RH: Vesicoureteric reflux and renal scarring. Arch Dis Child 1989; 64:407.

White RH: Management of urinary tract infection and vesicoureteric reflux in children. 1. Operative treatment has no advantage over medical management. Br Med J 1990; 300:1391.

Williams DI: The natural history of reflux. Urol Int 1971; 26:350.

Woodard JR, Rushton HG: Reflux uropathy. Pediatr Clin North Am 1987; 34:1349.

Woodard JR, Zucker I: Current management of the dilated urinary tract in prune belly syndrome. Urol Clin North Am 1990; 17:407.

Yucel S *et al*.: Durability of a single successful endoscopic polytetrafluoroethylene injection for primary vesicoureteral reflux: 14 year followup results. J Urol 2007; 178(1):265-268.

Infecciones bacterianas de las vías genitourinarias

14

Hiep T. Nguyen, MD

Infección de las vías urinarias (UTI) es un término que se aplica a varios trastornos clínicos que van de la presencia asintomática de bacterias en la orina a fuerte infección del riñón con septicemia resultante. Las UTI son uno de los problemas médicos más comunes. Se estima que se diagnostica a 150 millones de personas con UTI al año en Estados Unidos, lo que produce por lo menos 6 000 millones de dólares en gastos médicos (Stamm y Norrby, 2001). En ocasiones, resulta difícil diagnosticar las UTI; algunos casos responden a un curso corto de un antibiótico específico, mientras que en otros se requiere el curso más largo de un antibiótico de amplio espectro. El diagnóstico preciso y el tratamiento de una UTI son esenciales para limitar la morbididad y mortalidad relacionadas y evitar un uso prolongado e innecesario de antibióticos. Avances en la comprensión de la patogénesis de la UTI, el desarrollo de nuevas pruebas diagnósticas y la introducción de nuevos fármacos antimicrobianos han permitido que los médicos desarrollen el tratamiento específico para cada paciente.

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de la UTI, agrupada por edad y género, se muestra en el cuadro 14.1. En neonatos, de hasta un año de edad, la bacteriuria está presente en 2.7% de los niños y 0.7% de las niñas (Wettergren, *et al.*, 1985). La incidencia de UTI en hombres sin circuncisión es mayor que en los que si están circuncidados (1.12% en comparación con 0.11%) durante los primeros 6 meses de vida (Wiswell y Roscelli, 1986). En niños entre uno y cinco años de edad, la incidencia de bacteriuria en niñas aumenta a 4.5%, mientras que se reduce en niños a 0.5% (Randolph y Greenfield, 1964). La mayor parte de las UTI en niños menores de cinco años de edad están relacionadas con anomalías congénitas de las vías urinarias, como reflujo u obstrucción vesicoureteral. La incidencia de bacteriuria permanece más o menos constante en niños de seis a 15 años de edad. Sin embargo, es más probable que las UTI en estos niños estén relacionadas con anomalías funcionales de las vías urinarias, como micción disfuncional. Durante la adolescencia, la incidencia de UTI aumenta de manera significativa (a 20%) en mujeres jóvenes, mientras que se mantiene constante en hombres jóvenes (Sanford, 1975).

Casi 7 millones de casos de cistitis aguda se diagnostican al año en mujeres jóvenes (Schappert, 1999); tal vez se trata de un estimado inferior a la verdadera incidencia de UTI, porque al menos 50% de todas las UTI no recibe atención médica. El principal factor de riesgo para mujeres de 16 a 35 años de edad se relaciona con las relaciones sexuales y el uso de diafragma. Más adelante en la vida, la incidencia de UTI aumenta de manera significativa para hombres y mujeres. En el caso de mujeres entre 36 y 65 años de edad, la cirugía ginecológica y el prolapso de la vejiga son factores de riesgo importantes. En hombres del mismo grupo de edad, la hipertrofia prostática, la obstrucción, el sondaje y la cirugía son factores relevantes de riesgo. En el caso de pacientes mayores de 65 años de edad, la incidencia de UTI sigue aumentando en ambos sexos. En estos pacientes, son factores de riesgo importantes tanto la incontinencia como el uso crónico de sondas urinarias. En mujeres menores de 1 año de edad y mayores de 65 años, la morbidad y mortalidad de UTI son las mayores (Shortliffe y McCue, 2002).

Con base en los datos del estudio Urologic Diseases in North America Project, se estimó la prevalencia general en toda la vida de UTI en 14 000 por cada 100 000 hombres (Griebling, 2005a) y 53 000 por cada 100 000 mujeres (Griebling, 2005b). Se considera que los gastos médicos generales del tratamiento de UTI en Estados Unidos ascienden a mil millones de dólares para hombres (Griebling, 2005a) y 2 500 millones para mujeres (Griebling, 2005b). El incremento en el costo del tratamiento de UTI para mujeres suele deberse a un aumento en la tendencia al uso de fluoroquinolonas como tratamiento de primera línea para UTI. Las UTI se presentan en 2.4 a 2.8% de niños. En esta población de pacientes, las UTI produjeron más de 1.1 millones de visitas médicas al año, lo que representa 0.7% del total de estas visitas (Freedman, 2005).

PATOGÉNESIS

▶ Entrada bacteriana

Para diseñar el tratamiento apropiado para las diversas manifestaciones clínicas de las UTI, es esencial comprender el modo en que entran las bacterias, los factores de susceptibilidad del huésped y los factores patogénicos bacterianos. Hay

Cuadro 14.1. Epidemiología de la UTI por edad, grupo y género.

	Incidencia (%)		
Edad (años)	**Mujeres**	**Hombres**	**Factores de riesgo**
<1	0.7	2.7	Prepucio, anomalías GU anatómicas
1 a 5	4.5	0.5	Anomalías GU anatómicas
6 a 15	4.5	0.5	Anomalías GU funcionales
16 a 35	20	0.5	Relaciones sexuales, uso de diafragma
36 a 65	35	20	Cirugía, obstrucción prostática, sondaje
>65	40	35	Incontinencia, sondaje, obstrucción prostática

UTI, infección de las vías urinarias; GU, genitourinarias.

cuatro modos posibles de entrada bacteriana en las vías genitourinarias. Suele aceptarse que el ascenso de las bacterias periuretrales por las vías urinarias causa la mayor parte de las UTI. Casi todos los casos de pielonefritis se deben al ascenso de bacterias de la vejiga, a través del uréter y el parénquima renal. Por tanto, es probable que la naturaleza corta de la uretra femenina combinada con su proximidad al vestíbulo vaginal y el recto predisponga a las mujeres a UTI más frecuentes que a los hombres (Nicolle, *et al.*, 1982).

Otros modos de entrada bacteriana son causas poco comunes de UTI. La dispersión hematógena puede ocurrir en pacientes inmunocomprometidos y en neonatos. *Staphylococcus aureus*, especies de *Candida* y *Mycobacterium tuberculosis* son patógenos comunes que viajan por la sangre para infectar las vías urinarias. Se ha postulado que la dispersión linfatógena a través de los vasos linfáticos rectales, colónicos y periuterinos es una causa de UTI; sin embargo, en la actualidad, hay poco apoyo científico que sugiera que la diseminación de bacterias por los canales linfáticos juegue un papel en la patogénesis de las UTI. La extensión directa de bacterias de órganos adyacentes en las vías urinarias puede ocurrir en pacientes con abscesos intraperitoneales de fístulas vesicointestinales o vesicovaginales. La reincidencia de infección a partir de un foco en la próstata o el riñón tratado de manera inadecuada puede sembrar otras partes de las vías urinarias.

Defensas del huésped

Los factores relacionados con el huésped tienen un papel esencial en la patogénesis de las UTI. El flujo urinario sin obstrucción con el posterior lavado de bacterias ascendentes es esencial para la prevención de UTI. Además, la propia orina tiene características específicas (osmolalidad, concentración de urea, concentración de ácidos orgánicos y pH) que inhiben el crecimiento y la colonización bacterianos (Sobel, 1997). También contiene factores que inhiben la adherencia bacteriana, como la glucoproteína de Tamm–Horsfall (THG; Duncan, 1988; Pak, *et al.*, 2001; Wagenlehner, *et al.*, 2005). Se ha observado que la gravedad de la bacteriuria y el grado de cambios inflamatorios en las vías urinarias fue mucho mayor en ratones con déficit de THG, lo que sugiere que THG ayuda a eliminar la infección bacteriana de las vías urinarias y actúa como un factor general de defensa del huésped contra UTI (Raffi, *et al.*, 2005). La retención urinaria, el estasis o el reflujo de orina en las vías urinarias superiores pueden promover el crecimiento bacteriano y las subsiguiente infección. Por tanto, cualquier anomalía anatómica o funcional de las vías urinarias que impida el flujo urinario puede aumentar la susceptibilidad del huésped a UTI. Entre estas anomalías se incluyen los trastornos obstructivos de cualquier nivel de las vías urinarias, enfermedades neurológicas que afectan la función de las vías urinarias inferiores, diabetes y embarazo. De manera similar, la presencia de cuerpos extraños (como cálculos, sondas y endoprótesis) permite que las bacterias se oculten de las defensas de este huésped.

El recubrimiento epitelial de las vías urinarias no sólo proporciona una barrera física a la infección; también tiene la capacidad de reconocer bacterias para iniciar las defensas del huésped. Las células uroteliales expresan receptores tipo toll (TLR) que después de un compromiso con componentes bacterianos específicos conduce a la producción de mediadores inflamatorios (Chowdhury, *et al.*, 2004). Como respuesta a la presencia de bacterias, las células que recubren las vías urinarias secretan factores quimiotácticos, como la interleucina-8, para reclutar neutrófilos al área y limitar la invasión de tejido (Frendeus, *et al.*, 2001). El riñón produce anticuerpos séricos y urinarios específicos para mejorar la opsonización y la fagocitosis bacteriana y para inhibir la adherencia bacteriana. Sigue siendo poco claro el papel protector de la inmunidad celular y humoral en la prevención de las UTI; no se ha relacionado la deficiencia en la función de los linfocitos B y T con una mayor frecuencia de UTI ni con el cambio en el curso de la infección (Schaeffer, 2001; Svanborg Eden, *et al.*, 1988). Sin embargo, debe tomarse en cuenta que los mismos mecanismos huésped-defensa que ayudan a evitar o limitar la infección (como las respuestas inflamatorias) pueden llevar a daño celular y del tejido. En los riñones, el daño celular y el posterior desarrollo de cicatrización puede llevar a trastornos patológicos como hipertensión, preeclampsia durante el embarazo y disfunción e insuficiencia renales (Jahnukainen, *et al.*, 2005).

En muchos estudios se ha demostrado que existe selectividad en la adherencia bacteriana a células que recubren las vías urinarias, y el grado de adherencia se correlaciona con colonización e infección. Mujeres con UTI recurrente tienen mayor adherencia de bacterias a las células de sus mucosas *in vitro* en comparación con mujeres que nunca han tenido una infección (Navas, *et al.*, 1994). Es probable que el aumento en la adherencia se deba al hecho de contar con más sitios de fijación para las adhesinas bacterianas en las células de sus mucosas. Como opción, es posible que estos pacientes no secreten compuestos solubles, que suelen competir por los mismos receptores que fijan las adhesinas bacterianas. Los antígenos de grupo sanguíneo pueden constituir un grupo de estos compuestos solubles que inhiben la adherencia bacteriana (Lomberg, *et al.*, 1986). Estos hallazgos pueden sugerir predisposición genética a UTI.

Otros factores importantes relacionados con el huésped son la flora normal del área periuretral de la próstata y la presencia de reflujo vesicoureteral. En mujeres, la flora normal del área periuretral está compuesta por microorganismos como lactobacilos, que proporcionan una defensa contra la colonización por parte de bacterias uropatogénicas (Osset, *et al.*, 2001). Las alteraciones en el entorno periuretral (como cambios en el pH o las concentraciones de estrógenos, o el uso de antibióticos) pueden dañar la flora periuretral, lo que permite que los uropatógenos colonicen y, más adelante, infecten las vías urinarias (Schaeffer, *et al.*, 1999). En hombres, la próstata secreta un líquido que contiene cinc, el cual posee una potente acción antimicrobiana (Fair, *et al.*, 1976). Por último, en niños, la presencia de reflujo vesicoureteral no aumenta su susceptibilidad a UTI, pero sí permite que las bacterias se inoculen en las vías superiores y que la infección avance.

El envejecimiento se relaciona con mayor susceptibilidad a UTI, en parte debido al aumento en la incidencia de uropatía obstructiva en hombres (Matsumoto, 2001; Nicolle, 2002) y a la alteración en la flora vaginal y periuretral a partir de la menopausia en mujeres (Foxman, *et al.*, 2001). Otras causas son recubrimiento del perineo con heces por incontinencia fecal, enfermedades neuromusculares, aumento de la instrumentación y sondaje vesical (Ronald, 2002).

▶ Factores patógenos bacterianos

No todas las bacterias pueden adherirse a las vías urinarias e infectarlas. Entre las cuantiosas cepas de *Escherichia coli*, los uropatógenos pertenecen a una limitada cantidad de serogrupos O, K y H. Tienen mayores propiedades de adherencia a las células uroepiteliales (Blanco, *et al.*, 1996; Hovanec y Gorzynski, 1980; Orskov, *et al.*, 1982), resistencia a la actividad bactericida del suero humano (Bjorksten y Kaijser, 1978), producción de hemolisina (Hughes, *et al.*, 1983; Koronakis y Hughes, 1996), y mayor expresión de antígeno capsular K (Whitfield y Roberts, 1999). La capacidad de *E. coli* para adherirse a las células epiteliales está mediada por ligandos localizados en las puntas de las fimbrias bacterianas (pili). Los ligandos se enlazan a receptores de glucolípidos o glucoproteínas en la membrana superficial de las células uroepiteliales. El pili se clasifica por su capacidad para causar hemaglutinación y por el tipo de carbohidrato que puede bloquear este proceso. El pili P, que puede aglutinar la sangre humana, se fija a receptores de glucolípidos en las células uroepiteliales, eritrocitos (antígeno del grupo sanguíneo P) y células tubulares renales (Svenson, *et al.*, 1983). El pili tipo 1, que puede aglutinar la sangre de conejillos de Indias, se fija a residuos de manosa o células uroepiteliales (Ofek, *et al.*, 2000). El pili P se observa en > 90% de las cepas de *E. coli* que causan pielonefritis pero < 20% de las que causan UTI en las vías inferiores (Kallenius, *et al.*, 1981; Roberts, *et al*, 1997a). En contraste, el pili 1 puede ayudar a las bacterias a adherirse a la mucosa vesical (Connell, *et al.*, 1996; Martínez, *et al.*, 2000). La mayor parte de *E. coli* uropatógeno tiene ambos tipos de pili. Una vez que ocurre la adhesión a las células uroepiteliales, otros factores patógenos bacterianos adquieren importancia. La mayor parte de las cepas de *E. coli* uropatógenas producen hemolisinas, que inician la invasión de tejido, y pone hierro a disposición de los patógenos infecciosos (Hughes, *et al.*, 1983; Koronakis y Hughes, 1996). La presencia de antígeno K en las bacterias invasoras las protege de la fagocitosis por neutrófilos (Bortolussi, *et al.*, 1979; Evans, *et al.*, 1981). Estos factores permiten que los patógenos infecciosos escapen a las diversas defensas del huésped (Svanborg, *et al.*, 1996).

Se ha observado que muchas bacterias como *E. coli* tienen la capacidad de invadir las células del huésped, actuando como patógenos intracelulares oportunistas (Bower, *et al.*, 2005). Se ha demostrado que el factor de necrotización citotóxico, las adhesiones Afa/Dr y el pili tipo 1 promueven la invasión de las células del huésped. La fijación de la adhesina FimH en la punta distal del pili tipo 1 a la membrana del huésped provoca el reclutamiento de adhesina cinasa focal, fosfoinositida-3-cinasas, α-actinina y vinculina, lo que produce reorganización localizada de la actina y el engullimiento de la bacteria fijada al abrir la membrana alrededor de la bacteria (revisado por Anderson, *et al.*, 2004). Las bacterias intracelulares maduran en biopelículas, lo que crea protuberancias parecidas a vainas en la superficie urotelial. Las vainas contienen bacterias encerradas en una matriz con gran cantidad de polisacáridos rodeada por una cubierta protectora de uroplaquina. La capacidad de las bacterias uropatógenas para invadir de manera temporal las células del huésped, para sobrevivir y multiplicarse dentro de ellas y para crear biopelículas en los tejidos de las vías genitourinarias puede proporcionar un mecanismo para la persistencia y la recurrencia de las UTI.

PATÓGENOS CAUSANTES

La mayor parte de las UTI son causadas por una sola especie bacteriana. Por lo menos 80% de las cistitis y pielonefritis sin complicaciones se debe a *E. coli*, y la mayor parte de las cepas patógenas pertenecen a los serogrupos O (Orskov, *et al.*, 1982). Otros uropatógenos menos comunes son *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterobacter* spp., además de enterococos. En las UTI adquiridas en el hospital, se ha encontrado una amplia variedad de organismos causantes, incluidas *Pseudomonas* y *Staphylococcus* spp. (Wagenlehner y Naber, 2000); las UTI causadas por *S. aureus* a menudo producen diseminación hematógena. Los estreptococos betahemolíticos del grupo B pueden causar UTI en mujeres embarazadas (Wood y Dillon, 1981). El *Staphylococcus saprophyticus*, que solía considerarse como contaminante urinario, puede causar UTI sin complicaciones en mujeres jóvenes (Hovelius y Mardh, 1984). En niños, el espectro de bacterias causantes es un poco diferente al de los adultos, y las causas más comunes de UTI son *Klebsiella* y *Enterobacter* spp. (Jeena, *et al.*, 1996; Ronald, 2002; Schlager, 2001). Las bacterias anaeróbicas, los lactobacilos y las corinebacterias, los estreptococos (sin incluir a los enterococos) y *Staphylococcus epidermidis* se encuentran en la flora periuretral normal. No son causas comunes de UTI en individuos sanos y se les considera contaminantes urinarios comunes.

DIAGNÓSTICO

Suele ser difícil establecer el diagnóstico de UTI y depende de análisis de orina y urocultivo. En ocasiones, tal vez se necesiten estudios de localización para identificar la fuente de la infección. Con más frecuencia, la orina suele obtenerse a partir de una muestra indirecta. En niños que aún no van al baño solos, se coloca un dispositivo de recolección de orina, como una bolsa, sobre los órganos genitales y la orina se cultiva a partir de la muestra de la bolsa. Resulta fácil aplicar ambos métodos de recolección de orina, pero puede presentarse contaminación de la vagina y el área perirrectal. Hay un índice elevado de falsos positivos, sobre todo de muestras de bolsa (Al-Orifi, *et al.*, 2000). La aspiración suprapúbica evita posible contaminación; sin embargo, debido a su capacidad de invasión, se usa en muy pocas ocasiones, con excepción de niños y pacientes seleccionados. La orina obtenida de una sonda urinaria es menos invasora que una aspiración suprapúbica y presenta menos oportunidades de contaminación que la obtenida de una muestra orinada. Si un paciente tiene una sonda permanente, la muestra de orina debe obtenerse del puerto de recolección de la sonda.

Análisis de orina

La orina puede evaluarse de inmediato en busca de esterasa leucocitaria, un compuesto producido por la descomposición de leucocitos en la orina. El nitrato urinario se produce mediante la reducción de nitratos dietéticos de la dieta por parte de muchas bacterias gramnegativas. Es posible detectar esterasa y nitritos en una tira reactiva de orina y resultan más confiables cuando la cifra de bacterias es > 100 000 unidades formadoras de colonias (CFU) por mililitro. La exploración microscópica de la orina para recuento de leucocitos y bacterias se realiza después de la centrifugación. Cuando las cifras de bacterias son > 100 000 CFU/ml, es posible detectar bacterias bajo el microscopio (Jenkins, *et al.*, 1986). Más de tres leucocitos por campo de gran aumento sugieren una posible infección. La sensibilidad y especificidad de estas pruebas se muestra en el cuadro 14.2 (Williams, *et al.*, 2010). El análisis de nitritos en orina es muy específico pero no resulta sensible, mientras que los otros tres análisis tienen una sensibilidad y especificidad de casi 80%. Una combinación de estos análisis puede ayudar a identificar a los pacientes cuyo urocultivo puede resultar positivo. Por el contrario, cuando la muestra de orina carece de esterasa, nitritos, sangre y proteínas, < 2% de las muestras de orina llegan a ser positivas en el cultivo, lo que proporciona un valor de predicción negativo de > 98% y sensibilidad de 98% (Patel, *et al.*, 2005). Una revisión sistemática reciente de la literatura indica que el análisis de orina es más efectivo en el diagnóstico de UTI mediante la determinación por urocultivo en niños mayores de 2 años de edad que en niños más pequeños (Mori, *et al.*, 2010).

Cuadro 14.2. Sensibilidad y especificidad de análisis de orina.

Análisis	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Esterasa (E)	79 (73 a 84)	87 (80 a 92)
Nitritos (N)	49 (41 a 57)	98 (96 a 99)
E o N	88 (82 a 91)	79 (69 a 87)
E + N	45 (30 a 61)	98 (96 a 99)
Leucocitos	74 (67 a 80)	86 (82 a 90)
Bacterias	88 (75 a 94)	92 (83 a 96)

WBC, glóbulos blancos.

Urocultivo

La prueba de referencia para la identificación de UTI es el cultivo cuantitativo de orina en busca de bacterias específicas. La orina debe recolectarse de un contenedor estéril y cultivarse de inmediato, después de la recolección. Cuando esto no es posible, la orina puede almacenarse en el refrigerador hasta por 24 horas. Luego se diluye la muestra y se dispersa por las placas de cultivo. Cada bacteria forma una sola colonia en las placas. Se cuenta la cantidad de colonias y se ajusta por mililitro de orina (CFU/ml). Puede resultar difícil definir las CFU/ml que representan una infección con significancia clínica. Depende del método de recolección, el género del paciente y el tipo de bacterias aisladas (cuadro 14.3). Por tradición, se usa > 100 000 CFU/ml para excluir contaminación. Sin embargo, en los estudios se ha demostrado con claridad que la UTI con significancia clínica puede presentarse con < 100 000 CFU/ml bacterias en la orina (Stamm, *et al.*, 1982).

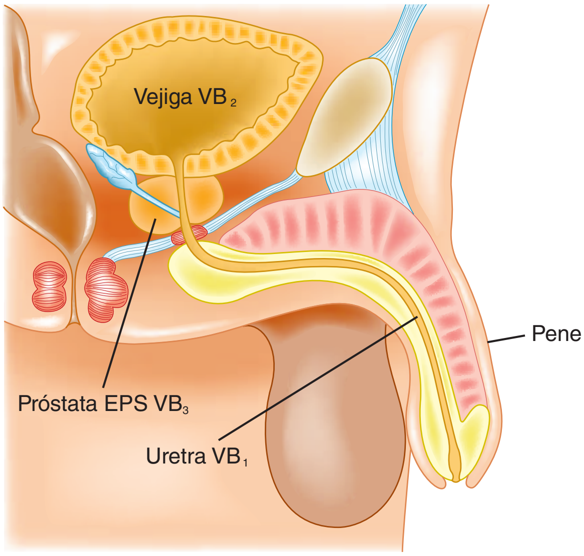
Estudios de localización

En ocasiones, es necesario localizar el sitio de infección. Para la localización en las vías urinarias superiores (Lorentz, 1979), se irriga la vejiga con agua estéril y se coloca una sonda ureteral en cada uréter. Se recolecta una muestra de la

Cuadro 14.3. Probabilidades de UTI con base en urocultivo.

Recolección	CFU	Probabilidad de infección (%)
Suprapúbica	Gramnegativa, cualquiera Grampositiva > 1 000	> 99
Sondaje	$>10^5$ 10^4 a 10^5 10^3 a 10^4 $<10^3$	95 Probable Repetir Improbable
Recolección limpia		
Hombre	$>10^4$	Probable
Mujer	3 muestras: $>10^5$ 2 muestras: $>10^5$ 1 muestra: $>10^5$ $5 \geq 10^4$ a 105 1 a $5 \geq 10^4$ sintomática 1 a $5 \geq 10^4$ no sintomática $<10^4$	95 90 80 Repetir Repetir Improbable Improbable

UTI, infecciones de las vías urinarias; CFU, unidades formadoras de colonias.



▲ **Figura 14.1.** Localización de infección de las vías urinarias. Un cultivo positivo en la muestra de orina de la vejiga VB$_1$ sugiere infección de la uretra, mientras que en VB$_2$, una infección de la vejiga y en EPS o VB$_3$, una de la próstata.

Cuadro 14–4. Antibióticos que requieren ajustes de dosis para enfermedades hepáticas y renales.

- Nefropatías (eliminación Cr <30 ml/min)
  - Aminoglucósidos
  - Betalactámicos
    - Cefoxitina, ceftizoxima
    - Cefonicida, ceftazidima
    - Cefuroxima, cefepima
    - Cefpiroma, moxalactam
  - Carbenicilina, ticarcilina, ticarcilina–clavulanato
  - Vancomicina
  - Tetraciclinas (excepto doxiciclina)
  - Sulfonamidas
- Hepatopatías (con bilirrubina elevada)
  - Cloranfenicol
  - Tetraciclinas
  - Clindamicina, rifampín, pefloxacino
- Enfermedades renales–hepáticas
  - Ceftriaxona
  - Cefoperazona
  - Carbenicilina
  - Ticarcilina
  - Azlocilina
  - Mezlocilina
  - Piperacilina

pelvis renal. El cultivo de la muestra indica si existe infección en las vías urinarias superiores. En hombres, es posible diferenciar la infección en las vías urinarias inferiores (figura 14.1) (Meares y Stamey, 1968). Se recolecta una muestra al principio de la micción y representa posible infección uretral. A continuación, se recolecta una muestra del chorro medio que representa posible infección vesical. Luego se da masaje a la próstata y se pide al paciente que vuelva a orinar; esta muestra representa posible infección prostática.

ANTIBIÓTICOS

El tratamiento con fármacos antimicrobianos ha reducido al máximo la morbididad y mortalidad relacionadas con UTI. El objetivo del tratamiento consiste en erradicar la infección al seleccionar los antibióticos apropiados que atacan susceptibilidades bacterianas específicas. Sin embargo, la elección de los fármacos antimicrobianos suele ser difícil. Se dispone de muchos antibióticos, y no están bien definidas las dosis efectivas más bajas ni la duración del tratamiento. Muchas convenciones para el tratamiento de UTI son arbitrarias. Entre los principios generales para la selección de los antibióticos apropiados se incluyen la consideración del patógeno infeccioso (susceptibilidad a los antibióticos, información por un solo organismo en comparación con varios, patógenos en comparación con flora normal, infección adquirida en la comunidad en comparación con la nosocomial), el paciente (alergias, enfermedades subyacentes, edad, tratamiento previo con antibióticos, otros medicamentos ingeridos en la actualidad, interno en comparación con externo, embarazo) y el sitio de la infección (riñón en comparación con vejiga o próstata). Debido a que el hígado o el riñón eliminan la mayor parte de los antibióticos del cuerpo, es necesario el ajuste de ciertos fármacos antimicrobianos en presencia de enfermedades renales o hepáticas (cuadro 14.4). En el cuadro 14.5 se presenta una lista de los uropatógenos comunes y los fármacos antimicrobianos orales e intravenosos recomendados. En el cuadro 14.6 se presenta una lista de los sitios comunes de UTI, el tratamiento recomendado y la duración del tratamiento. En pacientes con UTI recurrente o quienes están en riesgo de UTI (como niños con reflujo vesicoureteral), pueden emplearse antibióticos profilácticos. En el cuadro 14.7 se presenta una lista de regímenes profilácticos comunes.

▶ Trimetoprima–sulfametoxazol

La combinación trimetoprima–sulfametoxazol (TMP–SMX) suele usarse para tratar muchas UTI, excepto las causadas por *Enterococcus* y *Seudomonas* spp; interfiere con el metabolismo bacteriano del folato. TMP–SMX es muy efectiva y más o menos económica. En 6 a 8% de los pacientes que usan este medicamento se presentan reacciones adversas; entre ellas se incluyen hipersensibilidad, exantema, malestar gastrointestinal, leucopenia, trombocitopenia y fotosensibilidad. No debe usarse TMP–SMX en pacientes con un estado de deficiencia de ácido fólico, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Cuadro 14.5. Fármacos antimicrobianos recomendados para patógenos genitourinarios comunes.

Bacterias	Tratamiento oral	Tratamiento parenteral
Cocos grampositivos		
Staphylococcus aureus	Nafcilina, nitrofurantoína, ciprofloxacino	Nafcilina, vancomicina
Staphylococcus epidermidis	Ampicilina, nitrofurantoína, ciprofloxacino	Ampicilina, penicilina G
Staphylococcus saprophyticus	Ampicilina, nitrofurantoína, ciprofloxacino	Ampicilina, penicilina G
Streptococcus, grupo D *S. faecalis* (enterococo) *S. bovis*	 Ampicilina, nitrofurantoína Penicilina G, ampicilina	 Ampicilina más gentamicina Ampicilina, vancomicina
Streptococcus, grupo B	Ampicilina, cefalosporina	Ampicilina, cefalosporina
Cocos gramnegativos		
Neisseria gonorrhoeae	Ciprofloxacino más doxiciclina	Ceftriaxona
Bastones gramnegativos		
Escherichia coli	TMP-SMX, ciprofloxacino, nitrofurantoína	Gentamicina
Enterobacter spp.	TMP-SMX, ciprofloxacino, nitrofurantoína	Gentamicina más piperacilina
Gardnerella vaginalis	Metronidazol, ampicilina	Metronidazol
Klebsiella spp.	TMP-SMX, ciprofloxacino	Gentamicina más cefalosporina
Proteus spp.	Ampicilina, TMP-SMX, ciprofloxacino	Ampicilina, gentamicina
Pseudomonas aeruginosa	Carbenicilina, tetraciclina, ciprofloxacino	Gentamicina más piperacilina
Serratia spp.	TMP-SMX, carbenicilina	TMP-SMX, amicacina
Otros patógenos		
Chlamydiae	Tetraciclina, eritromicina	Tetraciclina, eritromicina
Micoplasmas, ureaplasmas	Tetraciclina, eritromicina	Tetraciclina, eritromicina
Anaeróbicas estrictas	Metronidazol, clindamicina	Metronidazol, clindamicina

TMP-SMX, trimetoprima más sulfametoxazol.

(sida), ni en mujeres embarazadas. Es el antibiótico prescrito con mayor frecuencia para UTI sin complicaciones (Huang y Stafford, 2002). En épocas recientes, el uso de TMP–SMX ha declinado debido a la mayor incidencia de resistencia bacteriana (Brown, *et al.*, 2002) y a la preferencia de los médicos por otros antibióticos más recientes (Huang y Stafford, 2002). TMX puede usarse como monotratamiento para UTI sin complicaciones y sin pérdida significativa de cobertura antibacteriana (Nguyen, *et al.*, 2010).

▶ Fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas cuentan con un amplio espectro de actividad, sobre todo contra bacterias gramnegativas. Aunque tienen una actividad adecuada contra especies de estafilococos, las fluoroquinolonas no muestran buena actividad contra especies de estreptococos y bacterias anaeróbicas. Interfieren con la girasa del DNA bacteriano, con lo que evitan la replicación de las bacterias. Aunque son muy efectivas en el tratamiento de las UTI, las fluoroquinolonas son un poco costosas. Las reacciones adversas son poco frecuentes e incluyen efectos gastrointestinales débiles y mareos. No deben usarse fluoroquinolonas en pacientes embarazadas y deben administrarse de manera juiciosa a niños debido al posible daño al cartílago en desarrollo. Gracias a su amplio espectro de actividad, las fluoroquinolonas han ganado popularidad en el tratamiento empírico de UTI con y sin complicaciones (Schaeffer, 2002).

▶ Nitrofurantoína

La nitrofurantoína tiene una buena actividad contra la mayor parte de las bacterias gramnegativas (excepto *Seudomonas* y

Cuadro 14.6. Fármacos antimicrobianos recomendados y duración del tratamiento con base en el tipo de UTI.

Diagnóstico	Patógeno	Antibióticos elegidos	Duración del tratamiento
Cistitis	*E. coli* *Klebsiella* *Proteus*	Primero: TMP-SMX Segundo: fluoroquinolona	1 a 3 días
Pielonefritis	*E. coli* *Proteus* *Klebsiella* *Enterobacteria*	Primero: fluoroquinolona Segundo: cefalosporina de segunda generación Tercero: aminopenicilina/BLI	7 a 10 días
UTI complicada	*E. coli* *Enterococci* *Pseudomonas* *Estafilococos*	Primero: fluoroquinolona Segundo: aminopenicilina/BLI Tercero: cefalosporina de tercera generación Aminoglucósidos	3 a 5 días después de estar afebril
Prostatitis	*E. coli* *Enterobacteria* *Pseudomonas* *Enterococos*	Primero: fluoroquinolona Segundo: cefalosporina de segunda generación Tercero: cefalosporina de tercera generación	Aguda: 2 semanas Crónica: 4 a 6 semanas
Epididimitis	*E. coli* *Enterobacteria* *Enterococos* *Chlamydia* *Ureaplasma*	Primero: fluoroquinolona Segundo: cefalosporina de segunda generación Primero: doxiciclina Segundo: macrólido	2 semanas

BLI, inhibidor beta-lactámico; TMP-SMX, trimetoprima más sulfametoxazol.
(Adaptado del cuadro 2 de Wagenlehner y Naber: Hospital acquired urinary tract infections. J Hosp Infect 2000:46:171.)

Proteus spp.), especies de estafilococos y enterococos. Inhibe las enzimas bacterianas y la actividad del DNA. La nitrofurantoína es muy efectiva en el tratamiento de las UTI y es económica. Las reacciones adversas son más o menos comunes y entre ellas se incluyen malestar gastrointestinal, polineuropatía periférica y hepatotoxicidad. El uso a largo plazo puede producir reacción de hipersensibilidad pulmonar y cambios intersticiales. Con el creciente conocimiento sobre este antibiótico y su actividad contra uropatógenos comunes, el uso de la nitrofurantoína en el tratamiento de UTI sin complicaciones ha aumentado de 14 a 30% en los últimos cinco años (Huang y Stafford, 2002).

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos suelen usarse en el tratamiento de UTI complicadas. Son muy efectivos contra casi todas las bacterias gramnegativas. Cuando se les combina con ampicilina, son efectivos contra enterococos. Inhiben la síntesis del DNA y el RNA bacterianos. Los principales efectos adversos de los aminoglucósidos son nefrotoxicidad y ototoxicidad. Los aminoglucósidos se usan sobre todo en pacientes con UTI complicadas que requieren antibióticos intravenosos (Santucci y Krieger, 2000). Los aminoglucósidos se administran en una sola dosis; este régimen se dirige a la obtención de un techo más elevado y un piso más bajo para lograr una lisis microbiana más efectiva mientras se reduce la toxicidad (Carapetis, *et al.*, 2001).

Cuadro 14.7. Régimen de antibióticos profilácticos.

Nitrofurantoína, 50 o 100 mg al día
Microcristales de nitrofurantoína, 100 mg al día
TMP-SMX, 40/200 mg al día
Cefalexino, 250 mg al día
Ciprofloxacino, 250 mg al día
Trimetoprima, 100 mg al día

Cefalosporinas

Las cefalosporinas tienen buena actividad contra la mayor parte de los uropatógenos (García-Rodríguez y Muñoz Bellido, 2000). Las cefalosporinas de primera generación tienen buena actividad contra bacterias grampositivas, *E. coli*, *Proteus* y *Klebsiella* spp. Las de segunda generación tienen mayor actividad contra bacterias anaeróbicas y *Haemophilus influenzae.* Las de tercera generación tienen una cobertura más amplia contra bacterias gramnegativas pero menos contra grampositivas. Las cefalosporinas inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana. Entre las reacciones adversas se incluyen hipersensibilidad y malestar gastrointestinal. Las cefalosporinas orales se han usado con efectividad en el tratamiento empírico de UTI sin complicaciones (Lawrenson y Logie, 2001); en niños con UTI febril, pielonefritis, o ambas, se ha demostrado que son seguras y efectivas las cefalosporinas de tercera generación orales como la cefixima (Hoberman, *et al.*, 1999).

Penicilinas

Las penicilinas de primera generación son poco efectivas contra la mayor parte de los uropatógenos y no se usan de manera común en el tratamiento de UTI. Sin embargo, las aminopenicilinas (amoxicilina y ampicilina) tienen buena actividad contra enterococos, estafilococos, *E. coli* y *Proteus mirabilis*. Sin embargo, las bacterias gramnegativas pueden desarrollar rápida resistencia a muchas aminopenicilinas. La adición de inhibidores de la beta-lactamasa, como el ácido clavulánico, hace que las aminopenicilinas sean más activas contra bacterias gramnegativas. Aunque las penicilinas y aminopenicilinas son más o menos económicas, la adición de los inhibidores de la beta-lactamasa eleva su costo. Entre las reacciones adversas se incluyen hipersensibilidad (que puede ser inmediata o tardía), malestar gastrointestinal y diarrea. En general, las penicilinas no suelen usarse en el tratamiento de UTI, a menos que se combine con inhibidores de la beta-lactamasa (Sotto, *et al.*, 2001).

Resistencia a los antibióticos

El uso de antibióticos tiene consecuencias significativas para el tratamiento de la infección futura. La resistencia al fármaco entre uropatógenos ha aumentado de manera constante durante los últimos años (Miller y Tang, 2004) y tiene mucha variación geográfica. El uso de antibióticos se ha relacionado desde hace mucho tiempo con el desarrollo de superinfección con *Staphylococcus aureus* (MRSA) y *Clostridium difficile* resistentes a la meticilina. En épocas más recientes, se reconoce que el uso de antibióticos selecciona la resistencia a los antibióticos y la mantiene, además de que mejora su dispersión. Los individuos a quienes se prescribe un antibiótico en el entorno de cuidado primario para una infección urinaria desarrollan resistencia bacteriana a esos antibióticos (revisado por Costelloe, *et al.*, 2010). Al parecer, el efecto es mayor en el primer mes después del tratamiento, pero puede persistir hasta por 12 meses. Los antibiogramas en hospitales locales, que cuantifican la resistencia a los fármacos observada en el laboratorio de microbiología del hospital durante un año determinado, pueden proporcionar información relacionada con la resistencia a antibióticos locales entre bacterias para una localidad específica. Al evaluar estos antibiogramas juntos, se pueden ver algunas tendencias importantes en la resistencia a los fármacos (Kahlmeter, 2003). Entre los uropatógenos, sobre todo *E. coli*, resultó elevada la resistencia a ampicilina (18 a 54%), trimetoprima (9 a 27%) y sulfametoxazol (16 a 49%). Por lo general, la resistencia a la nitrofurantoína y las fluoroquinolonas fue menor (< 3%). Sin embargo, con el uso más extenso, la resistencia a estos fármacos está creciendo (Johnson, *et al.*, 2008; Karaca, *et al.*, 2005). Ni siquiera los aminoglucósidos considerados como la elección efectiva, de primera línea para el tratamiento de UTI sin complicaciones, son inmunes al desarrollo de resistencia (Lau, *et al.*, 2004). Para limitar el desarrollo de resistencia a los antibióticos entre uropatógenos, se necesita el uso juicioso de los antibióticos (duración y selección de los antibióticos). Una cistitis que se presenta por primera vez, sin complicaciones, no requiere un curso de 14 días de tratamiento con una fluoroquinolona, sino uno de sólo tres días con TMP–SMX.

Probióticos

La flora microbiana intestinal consta de varias especies bacterianas que habitan el tubo gastrointestinal. Estas bacterias son integrales a la ontogenia y la regulación del sistema inmunitario y a la protección del cuerpo contra la infección. La interacción de la flora microbiana intestinal con las células epiteliales intestinales y las inmunitarias ejercen efectos benéficos sobre las vías urinarias. El uso intermitente y crónico de antibióticos daña la flora intestinal. Probióticos como las bacterias de ácido láctico y las bifidobacterias restauran la flora intestinal normal y promueven las buenas defensas del huésped (Abad y Safdar, 2009). Los probióticos suelen consumirse como parte de los alimentos fermentados con cultivos vivos activos agregados de manera especial; como en el yogur, el yogur de soya o los complementos dietéticos. Sus beneficios se han probado de manera definitiva, pero tienen efectos secundarios mínimos. Sin embargo, deben evitarse los probióticos en pacientes con enfermedad crítica e inmunocomprometidos, por el riesgo de septicemia.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

INFECCIÓN RENAL

Pielonefritis aguda

La pielonefritis aguda se define como inflamación del riñón y la pelvis renal, y su diagnóstico suele hacerse por medios clínicos.

A. Presentación y datos

Los pacientes con pielonefritis aguda se presentan con escalofríos, fiebre y dolor a la palpación en el ángulo costovertebral. A menudo tienen síntomas acompañantes en las vías inferiores como disuria, tenesmo vesical y polaquiuria. Puede ocurrir septicemia, y 20 a 30% de todas las septicemias sistémicas se deben a infección urinaria. Por lo general, el análisis de orina muestra la presencia de leucocitos y eritrocitos en la orina. La leucocitosis, la mayor sedimentación eritrocítica y las concentraciones elevadas de proteínas C reactivas suelen verse en el análisis sanguíneo. Las bacterias se cultivan a partir de la orina cuando el cultivo se obtiene antes de que se instituya el tratamiento con antibióticos.

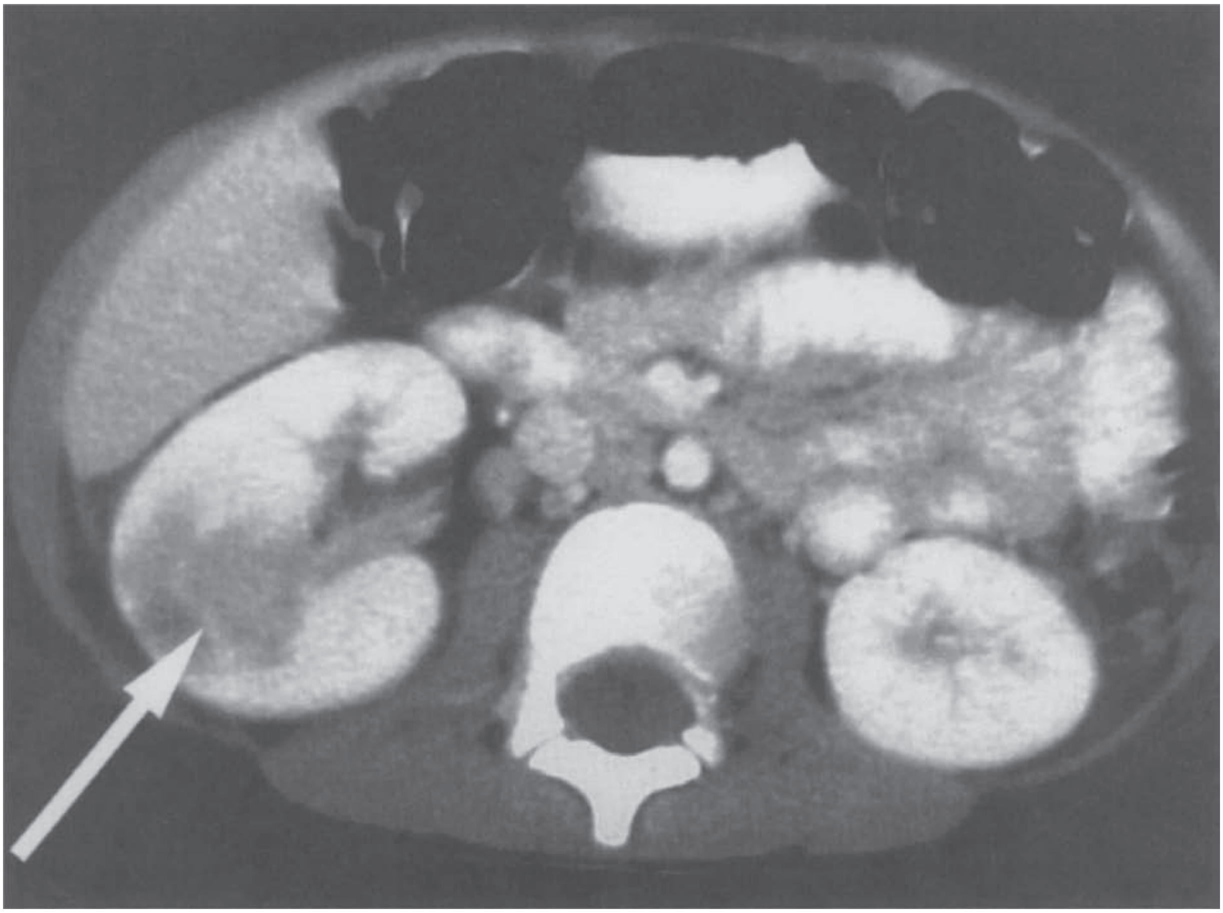
E. coli es el organismo causante más común, responsable de 80% de los casos. *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Seudomonas*, *Serratia* y *Citrobacter* spp son responsables de los casos restantes. Entre las bacterias grampositivas, *Streptococcus faecalis* y *S. aureus* pueden ser causas importantes de pielonefritis. En mujeres en edad reproductiva, la actividad sexual y los antecedentes del paciente y la familia de UTI se relacionan con mayor riesgo de desarrollo de pielonefritis. La diabetes y la incontinencia urinaria también aumentan este riesgo de manera independiente (Scholes, *et al.*, 2005).

B. Imagenología radiográfica

La tomografía computarizada (CT) mejorada por contraste puede demostrar con exactitud datos que confirman el diagnóstico de pielonefritis (Dacher, *et al.*, 1993). La infección bacteriana aguda causa constricción de arteriolas periféricas y reduce la perfusión de los segmentos renales afectados. Los defectos de la perfusión, que pueden ser segmentarios, multifocales o difusos, se ven como áreas de densidad de señal reducida (figura 14.2). La hipertrofia renal, el parénquima atenuado y un sistema colector comprimido son otros datos característicos en las CT. Sin embargo, la CT no es necesaria a menos que el diagnóstico sea poco claro o que el paciente no esté respondiendo al tratamiento. La gammagrafía con ^{99m}Tc-ácido dimercaptosuccínico tiene una sensibilidad similar en la detección de defectos de perfusión de la pielonefritis (Levtchenko, *et al.*, 2001). En pacientes con pielonefritis aguda renal, la ecografía es importante para descartar obstrucción concomitante de las vías urinarias, pero no puede detectar la inflamación o la infección renal de manera confiable.

C. Tratamiento

El tratamiento de la pielonefritis aguda depende de la gravedad de la infección (Ghiro, *et al.*, 2002; Nickel, 2001). En pacientes que padecen toxicidad debido a septicemia relacionada, la hospitalización es lo indicado. De 10 a 30% de todos los pacientes adultos con pielonefritis aguda requieren hospitalización, con una incidencia de 11.7 por cada 10 000 mujeres y 2.4 por cada 10 000 hombres (Brown, *et al.*, 2005). El tratamiento empírico con ampicilina intravenosa y amino-



▲ **Figura 14.2.** Pielonefritis aguda. Tomografía computarizada con contraste intravenoso que muestra un defecto de perfusión (*flecha blanca*) e hipertrofia del riñón afectado.

glucósidos es efectivo contra un amplio rango de uropatógenos, incluidos enterococos y especies de *Pseudomonas*. Como opción, puede usarse la amoxicilina con ácido clavulánico o una cefalosporina de tercera generación. En un estudio reciente de UTI adquiridas en la comunidad en niños hospitalizados en un centro terciario (Marcus, *et al.*, 2005), se observó que 40% de las UTI confirmadas con cultivo fueron causadas por patógenos diferentes de *E. coli*. Las infecciones que no se deben a *E. coli* fueron las que se encontraron con más frecuencia en hombres que tenían anomalías renales y que habían recibido tratamiento con antibióticos en el mes anterior. Los uropatógenos diferentes de *E. coli* fueron con frecuencia resistentes a las cefalosporinas y los aminoglucósidos. A casi 19% de los pacientes se les trató al principio con antibióticos intravenosos empíricos inapropiados. La fiebre por pielonefritis aguda puede persistir durante varios días a pesar de un tratamiento apropiado. El tratamiento parenteral debe mantenerse hasta que ceda la fiebre en el paciente. Si hay bacteremia presente, el tratamiento parenteral debe continuarse por 7 a 10 días adicionales y luego debe cambiarse al tratamiento oral durante 10 a 14 días. En los pacientes que no padecen una enfermedad grave, el tratamiento de pacientes externos con antibióticos orales es inapropiado. En el caso de adultos, el tratamiento con fluoroquinolonas o TMP–SMX es bien tolerado y efectivo. El tratamiento debe continuar por 10 a 14 días. Algunos pacientes en quienes se desarrolla pielonefritis aguda requieren exploración radiológica de seguimiento como cistouretrografía o cistoscopia de micción.

Pielonefritis enfisematosa

La pielonefritis enfisematosa es una infección necrotizante caracterizada por la presencia de gas dentro del parénquima renal o el tejido perinéfrico. De 80 a 90% de los pacientes con pielonefritis enfisematosa tienen diabetes; el resto de los casos están relacionados con obstrucción de las vías urinarias con cálculos o necrosis papilar (Shokeir, *et al.*, 1997; Tseng, *et al.*, 2005).

A. Presentación y datos

Los pacientes con pielonefritis enfisematosa se presentan con fiebre, dolor en la fosa renal y vómito que no responde al tratamiento inicial con antibióticos parenterales (Tang, *et al.*, 2001). Puede haber neumaturia. Las bacterias que se cultivan con más frecuencia en la orina son *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*.

B. Imagenología radiográfica

El diagnóstico de pielonefritis enfisematosa se hace después de exploración radiográfica. El gas que se encuentra sobre el riñón afectado puede verse en una radiografía abdominal simple [riñones, uréteres, vejiga (KUB, *kidneys*, *ureters*, *bladder*)]. La CT es mucho más sensitiva en la detección de la presencia de gas en el parénquima renal que la ecografía renal.

C. Tratamiento

En el tratamiento de la pielonefritis enfisematosa, el control inmediato de la glucosa en sangre y el alivio de la obstrucción urinaria son esenciales, además de la reanimación con líquidos y los antibióticos parenterales. El índice de mortalidad es de 11 a 54% (Michaeli, *et al.*, 1984). Entre los factores para un mal pronóstico se incluyen concentración elevada de creatinina sérica, trombocitopenia y presencia de líquido renal, perirrenal, o ambos, en relación con un patrón de gas efervescente, loculado, o ambos, o de gas en el sistema colector (Wan, *et al.*, 1998). En combinación con el tratamiento médico, el drenado percutáneo, al parecer, es útil para acelerar la resolución de la infección y reducir al máximo la morbidad y mortalidad de la infección (Chen, *et al.*, 1997). Es posible que se requiera nefrectomía, si no hay función en el riñón afectado. Por lo general, se necesita de 3 a 4 semanas de antibióticos parenterales.

Pielonefritis crónica

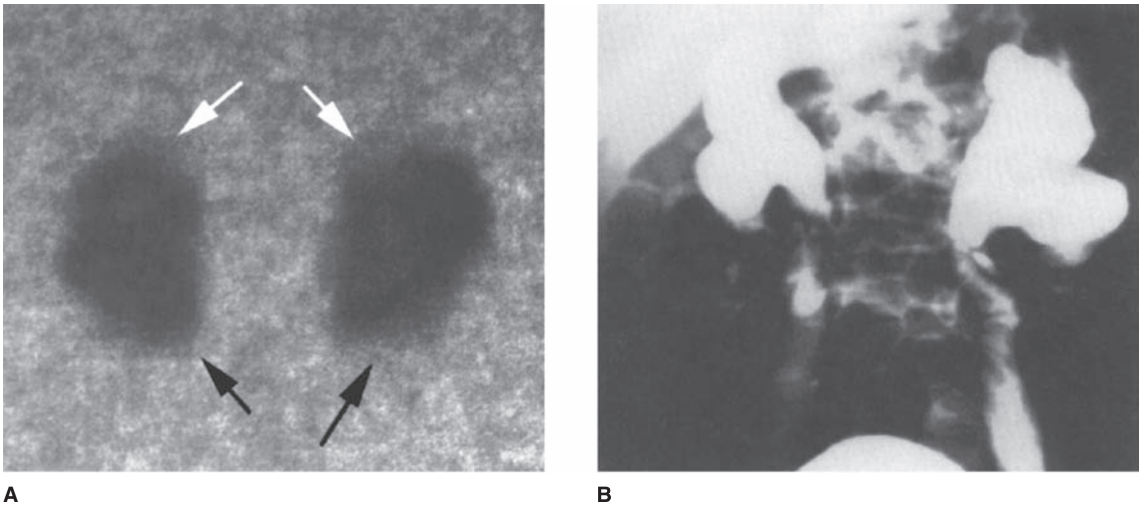
La pielonefritis crónica es resultado de infección renal repetida, que lleva a cicatrización, atrofia del riñón y posterior insuficiencia renal. El diagnóstico se hace mediante exploración radiológica o patológica en lugar de la presentación clínica.

A. Presentación y datos

Muchos individuos con pielonefritis crónica no presentan síntomas, pero pueden tener antecedentes de UTI frecuentes. En niños, hay una fuerte correlación entre cicatrización renal y UTI recurrentes (Wennerstrom, *et al.*, 2000). Al parecer, el riñón en desarrollo es muy susceptible a daño, y esta susceptibilidad depende de la edad. La cicatrización renal inducida por UTI es rara en riñones adultos. Debido a que los pacientes con pielonefritis crónica suelen carecer de síntomas, el diagnóstico es incidental cuando se inicia la investigación radiológica para evaluar las complicaciones relacionadas con insuficiencia renal, como hipertensión, trastornos visuales, cefalea, fatiga y poliuria. En estos pacientes, el análisis de orina puede mostrar leucocitos o proteinuria, pero es probable que resulte normal. Las concentraciones de creatinina sérica revelan la gravedad del trastorno renal. Los urocultivos sólo son positivos cuando hay una infección activa.

B. Imagenología radiográfica

La pielografía intravenosa o la CT pueden mostrar con rapidez un riñón pequeño y atrófico en el lado afectado. La cicatrización renal burda y focal, con abultamiento del cáliz subyacente, resulta característica. De igual manera, la ecografía puede mostrar estos datos. El ácido dimercaptosuccínico (DMSA) es la mejor modalidad de imagenología para localizar cicatrización renal (figuras 14.3A y B; Stoller y Kogan, 1986). Las áreas de cicatrización pueden verse como fotopénicas.



▲ **Figura 14.3.** Pielonefritis crónica. Defectos parenquimatosos múltiples (*flechas blancas y negras*) vistos en una DMSA (***A***), que sugieren cicatrización debida a infección recurrente. Cistouretrografía de micción (***B***) que revela alto grado de reflujo en este paciente.

C. Tratamiento

El tratamiento de la pielonefritis crónica está un poco limitado porque el daño renal en que se incurre por este padecimiento es irreversible. La eliminación de UTI recurrentes y la identificación y corrección de cualquier problema urinario anatómico o funcional, como obstrucción o urolitiasis, puede evitar daño renal adicional. En niños, la evaluación en busca de reflujo vesicoureteral con una cistouretrografía de micción es importante para eliminar un factor de riesgo de pielonefritis recurrente y cicatrización renal. Tal vez se requiera el uso a largo plazo de tratamiento con antibióticos profilácticos continuos para limitar las UTI recurrentes y la cicatrización renal. En raras ocasiones, llega a necesitarse la extirpación del riñón afectado, debido a hipertensión o a la presencia de una gran carga de cálculos en un riñón que no funciona.

▶ Abscesos renales

Los abscesos renales son resultado de una fuerte infección que lleva a licuefacción del tejido renal; esta área queda secuestrada más adelante, formando un absceso. Pueden romperse en el espacio perinéfrico, formando **abcesos perinéfricos**. Cuando los abscesos se extienden más allá de la fascia de Gerota, se desarrollan **abcesos paranéfricos**. La mayor parte de los abscesos renales y perinéfricos son resultado de dispersión hematógena de estafilococos, sobre todo a partir de lesiones infectadas en la piel. Los pacientes con diabetes, sometidos a hemodiálisis, o quienes abusan de drogas intravenosas, están en alto riesgo de desplegar abscesos renales. Con el desarrollo de antibióticos efectivos y un mejor tratamiento de enfermedades como diabetes e insuficiencia renal, los abscesos renales y perinéfricos debidos a bacterias grampositivas son menos prevalentes; los causados por *E. coli* o especies de *Proteus* se están volviendo más comunes (Merimsky y Feldman, 1981; Thorley, *et al.*, 1974). Es probable que los abscesos que se forman en la corteza renal surjan de la dispersión hematógena, mientras que los que se encuentran en la unión corticomedular son causados por bacterias gramnegativas junto con algunas otras anomalías de las vías urinarias, como cálculos u obstrucción.

A. Presentación y datos

Los síntomas de presentación más comunes en pacientes con abscesos renales o perinéfricos son fiebre, dolor en la fosa renal o el abdomen, escalofríos y disuria. Muchos de los síntomas han durado más de dos semanas. Es posible palpar una masa en el flanco en algunos pacientes. Por lo general, el análisis de orina muestra leucocitos; sin embargo, puede ser normal en casi 25% de los casos (Thorley, *et al.*, 1974). Los urocultivos sólo identifican los organismos causantes en casi una tercera parte de los casos y los hemocultivos en sólo la mitad de ellos (Edelstein y McCabe, 1988).

B. Imagenología radiográfica

Es posible detectar con exactitud los abscesos renales mediante ecografía o CT. Hay un amplio rango de datos ecográficos que van desde una masa anecoica dentro del riñón o que desplaza a éste hasta un depósito de líquido ecogénico que tiende a mezclarse con la grasa ecogénica dentro de la fascia de Gerota (Corriere y Sandler, 1982). Con una sensitividad elevada, las CT pueden mostrar un riñón hipertrofiado con áreas focales de hipoatenuación en una etapa temprana durante el curso de la infección. Una vez que se forma la pared inflamatoria alrededor del depósito de

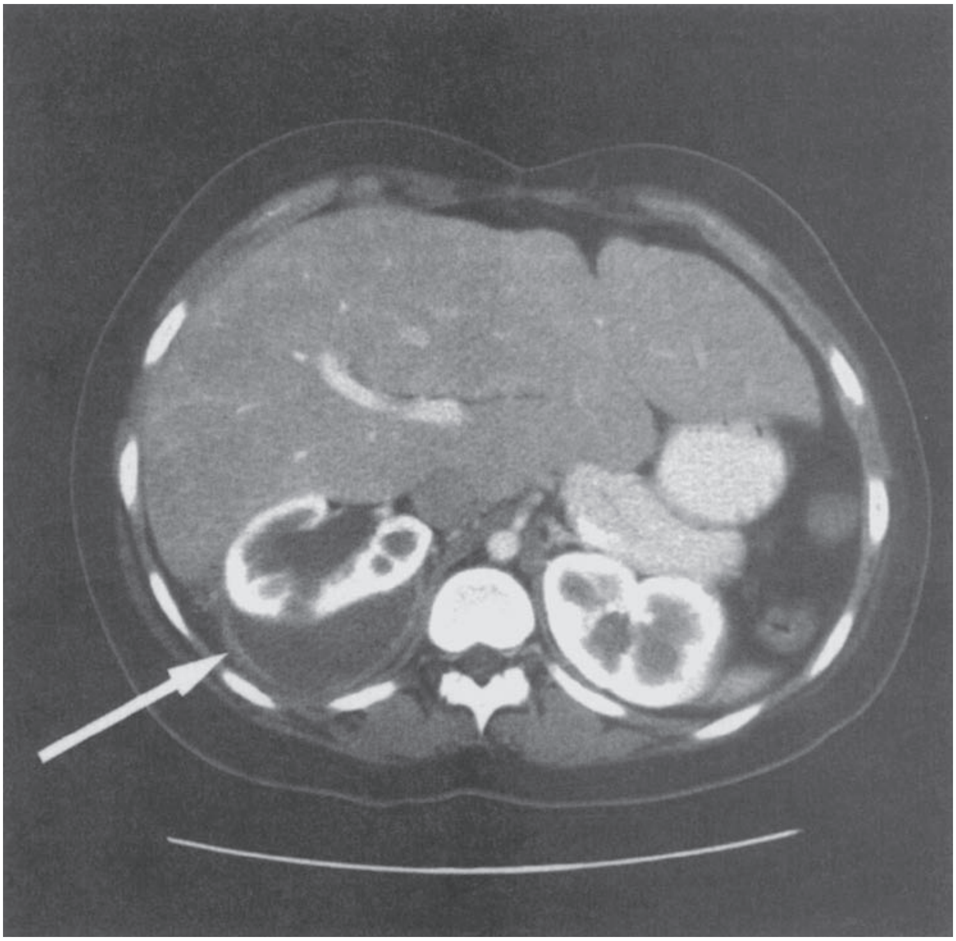


Figura 14.4. Absceso renal. CT con contraste intravenoso que muestra un gran conjunto de líquido perinéfrico con realce en anillo (*flecha blanca*). El defecto del parénquima en el riñón derecho sugiere pielonefritis.

líquido, el absceso aparece como una masa con un anillo de realce de contraste, el signo del "anillo" (figura 14.4). Las CT también pueden mostrar engrosamiento de la fascia de Gerota, disposición en silla de montar de la grasa perinéfrica u obliteración de los planos de tejido suave circundantes (Dalla Palma, *et al.*, 1999). La pielografía intravenosa y los análisis de riñones, uréter y vejiga son menos sensitivos para detectar los abscesos renales y perinéfricos, y los resultados son normales en casi 20% de los casos (Thorley, *et al.*, 1974).

C. Tratamiento

El tratamiento apropiado del absceso renal debe incluir antibióticos apropiados. Debido a que suele ser muy difícil identificar los microorganismos causantes correctos a partir de la orina o la sangre, suele recomendarse el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro (ampicilina o vancomicina junto con un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera generación). Si el paciente no responde a las 48 horas de iniciado el tratamiento, lo indicado es el drenado percutáneo bajo guía de CT o ecografía (Siegel, *et al.*, 1996). El líquido drenado debe cultivarse en busca de los organismos causantes. Si el absceso aún no se resuelve, tal vez sea necesario el drenado quirúrgico abierto o la nefrectomía. La obtención de imágenes de seguimiento es necesaria para confirmar la resolución de los abscesos. Esos pacientes también requieren evaluación en busca de anomalías de las vías urinarias, como cálculos u obstrucción, después de que se ha resuelto la infección.

Pielonefritis xantogranulomatosa

La pielonefritis xantogranulomatosa (XGP) es una forma de infección bacteriana crónica del riñón. El riñón afectado se muestra casi siempre hidronefrótico y obstruido. En la mayor parte de los casos, la XGP ocurre de manera unilateral. Una fuerte inflamación y necrosis obliteran el parénquima renal. De forma característica, se encuentran presentes histiocitos cargados con lípidos esponjosos (células xantomatosas) y pueden confundirse con adenocarcinoma renal (Iskandar, *et al.*, 1993; Lorentzen y Nielsen, 1980).

A. Presentación y datos

Los pacientes con XGP suelen presentarse con dolor en la fosa renal, fiebre, escalofríos y bacteriuria persistente. Antecedentes de urolitiasis están presentes en casi 35% de los pacientes (Malek y Elder, 1978). En la exploración física, a menudo puede palparse una masa en el flanco. Por lo general, el análisis de orina muestra leucocitos y proteínas. El análisis de suero sanguíneo revela anemia y puede mostrar disfunción hepática en casi 50% de los pacientes (Malek y Elder, 1978). Debido a que, en esencia, la XGP ocurre de manera unilateral, no suele verse azoemia o insuficiencia renal (Goodman, *et al.*, 1979). *E. coli* o especies de *Proteus* suelen cultivarse de la orina. Sin embargo, no crecen en la orina de una tercera parte de los pacientes con XGP, tal vez porque han recibido tratamiento reciente con antibióticos. Casi 10% de los pacientes con XGP tienen microorganismos combinados o bacterias anaerobias en su orina. El cultivo del tejido renal afectado puede identificar de manera confiable los microorganismos causantes.

B. Imagenología radiográfica

La CT es el método más confiable de imagenología para pacientes en quienes se sospecha XGP. Suelen mostrar una masa heterogénea, reniforme. El parénquima renal suele marcarse con diversas lesiones de la densidad del agua, lo que representa cálices dilatados o abscesos (figuras 14.5A y B; Goldman, *et al.*, 1984). En imágenes con realce por contraste, estas lesiones tienen un enrojecimiento periférico prominente, mientras que las áreas centrales, que están llenas de pus y desechos, no se realzan. También puede verse un área de calcificación central rodeada por una pelvis contraída (Eastham, *et al.*, 1994). Es posible observar que el proceso inflamatorio se extiende a la grasa perinéfrica, el retroperitoneo y órganos adyacentes como el músculo psoas, el bazo, el colon o los grandes vasos. Debido a la relación entre urolitiasis y XGP renal, pueden verse cálculos (Parsons, 1993). La ecografía renal también puede usarse en la realización de imágenes en pacientes con XGP (Tiu, *et al.*, 2001); suele revelar un riñón hipertrófico con un área ecogénica central grande y un parénquima anecoico. Sin embargo, la ecografía no proporciona detalles anatómicos comparables con los obtenidos de CT. No resulta poco común para XGP que se diagnostique por error como un tumor renal debido a sus aspectos similares en la imagen radiológica (Zorzos, *et al.*, 2002).

C. Tratamiento

El tratamiento de XGP es dependiente de un diagnóstico exacto. En algunos casos, la XGP se diagnostica por error como un tumor renal. Se realiza una nefrectomía y se hace un diagnóstico a partir de la patología. En las personas en quienes se sospecha el diagnóstico de XGP, lo indicado es una cirugía que preserva el riñón, como una nefrectomía parcial. Sin embargo, cuando la infección resulta extensa, lo adecuado es una nefrectomía con escisión de todo el tejido afectado. Se han reportado casos de tratamiento de XGP sólo con antibióticos (Brown, *et al.*, 1996) o en combinación con drenado percutáneo; sin embargo, no es probable que estos tratamientos resulten curativos en la mayoría de los pacientes, y pueden llevar a complicaciones como fístulas renocutáneas.

▶ Pionefrosis

Pionefrosis alude a una infección bacteriana de un riñón hidronefrótico, obstruido, que lleva a destrucción supurante del parénquima renal y a posible pérdida de la función del riñón. Debido a la extensión de la infección y a la presencia de obstrucción urinaria, puede presentarse septicemia con rapidez, lo que requiere diagnóstico y tratamiento inmediatos.

A. Presentación y datos

Por lo general, los pacientes con pionefrosis están muy enfermos, con fiebre elevada, escalofríos y dolor en la fosa renal. No suele haber síntomas en las vías inferiores. Es probable que no estén presentes bacteriuria ni piuria cuando hay obstrucción completa del riñón afectado.

B. Imagenología radiográfica

Pueden obtenerse imágenes con ecografía renal para diagnosticar pionefrosis de manera expedita. Entre los datos ecográficos se incluyen ecos persistentes en la parte inferior del sistema colector, cantidad de líquido-desechos con ecos dependientes que se desplazan con cambios en la posición (figura 14.6), ecos fuertes con sombras acústicas del aire en el sistema colector y ecos débiles a través de un sistema colector dilatado. También pueden identificarse cálculos renales o ureterales en la ecografía.

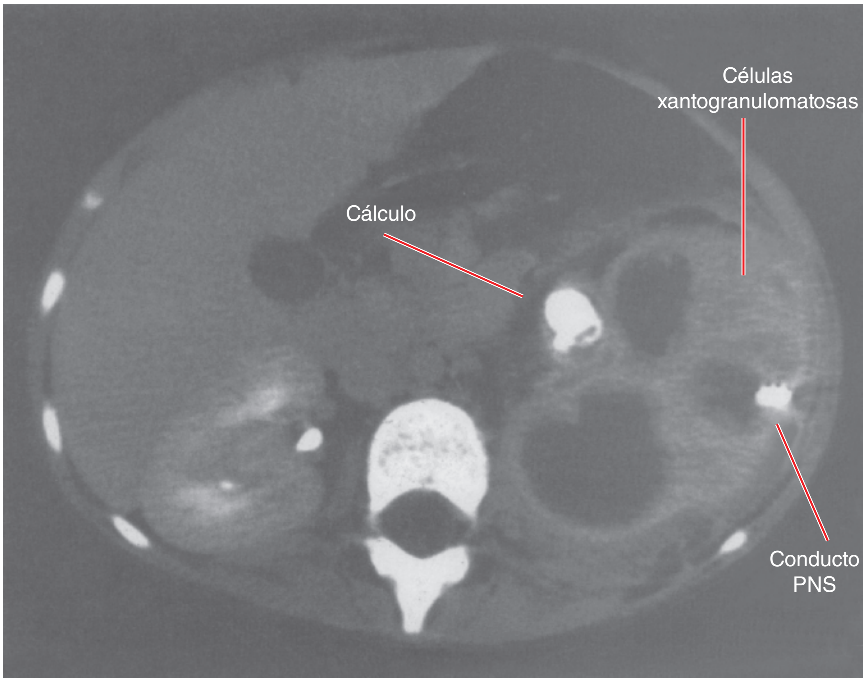
C. Tratamiento

El tratamiento de la pionefrosis requiere instauración inmediata de tratamiento con antibióticos y drenado del sistema colector infectado. Los antimicrobianos de amplio espectro están indicados para evitar septicemia mientras que se identifica el microorganismo causante; los antibióticos deben iniciarse antes de la manipulación de las vías urinarias. La realización del drenado de la obstrucción a través de las vías urinarias inferiores (como el uso de una endoprótesis ureteral) debe reservarse para pacientes sin septicemia. La manipulación extensa puede inducir con rapidez septicemia y toxemia. En el paciente enfermo, se prefiere el drenado del sistema colector con un catéter de nefrostomía percutánea. Una vez que se ha tratado la infección, se requiere la evaluación de imágenes adicionales para identificar la causa de obstrucción urinaria, como urolitiasis u obstrucción de la unión ureteropélvica.

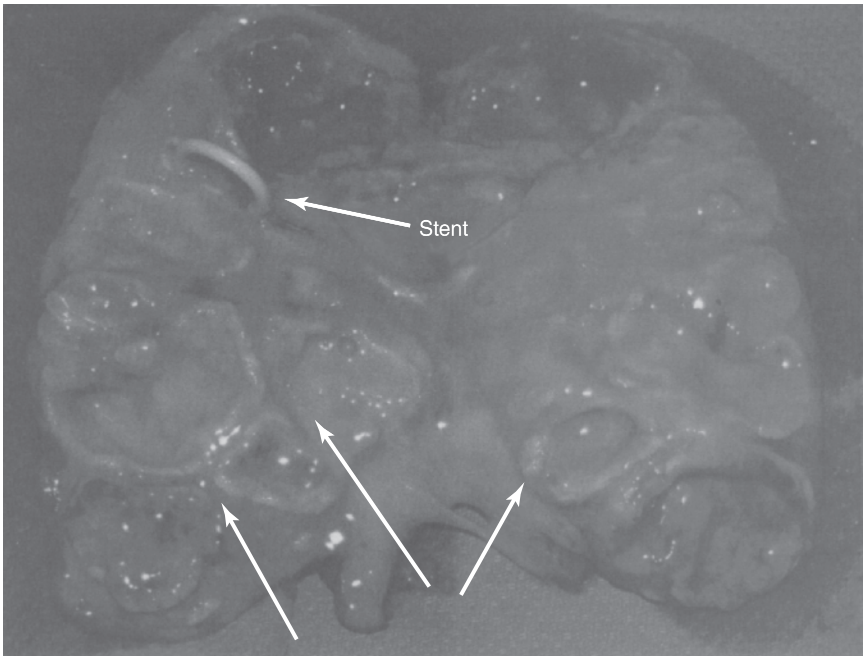
INFECCIÓN VESICAL

▶ Cistitis aguda

Cistitis aguda alude a infección de las vías urinarias inferiores, sobre todo la vejiga. La cistitis aguda afecta con más frecuen-

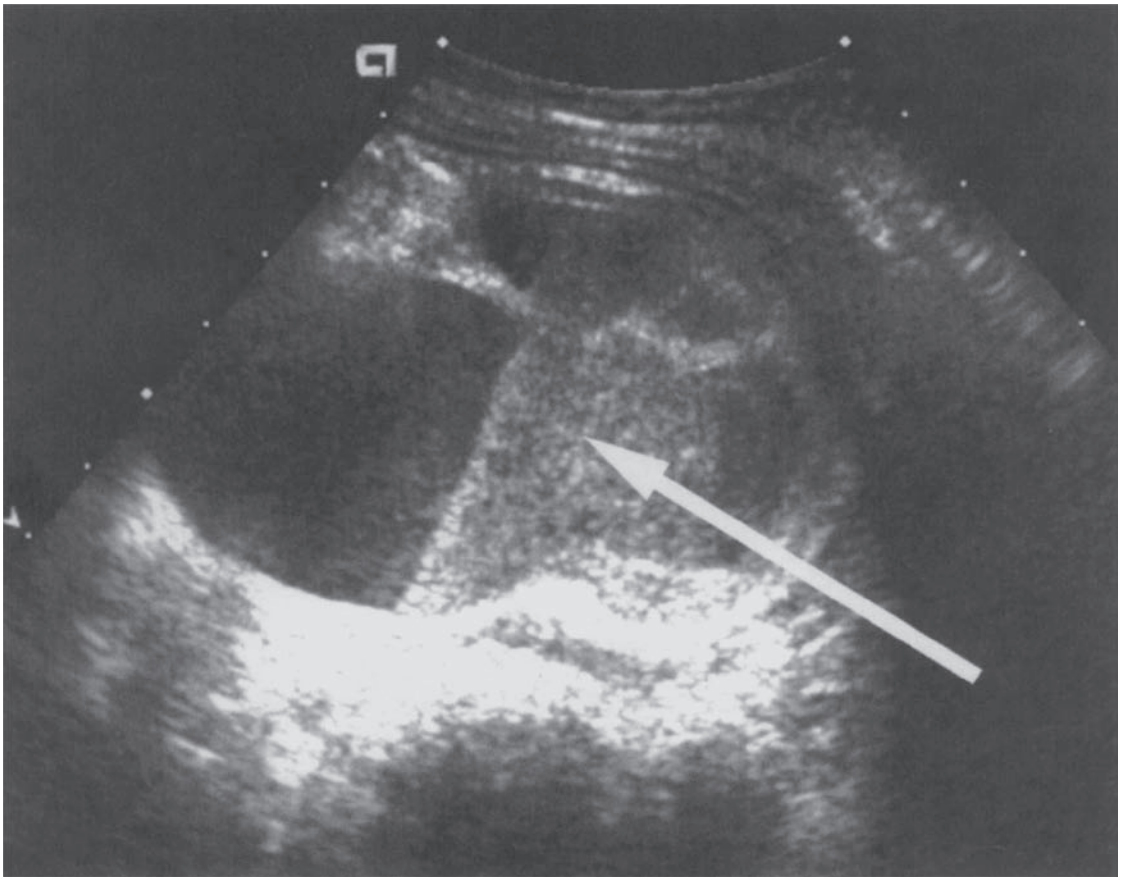

Células xantogranulomatosas
Cálculo
Conducto PNS

A



B

▲ **Figura 14.5.** Pielonefritis xantogranulomatosa. ***A:*** CT que muestra un riñón izquierdo heterogéneo grande, con cálices dilatados y áreas llenas con macrófagos cargados de lípidos. La pielonefritis xantogranulomatosa suele relacionarse con la presencia de cálculos renales. ***B:*** las muestras de patología muestran mejor los bolsillos de los abscesos intraparenquimatosos y el desecho de macrófagos (*flechas*). PNS, nefrostomía percutánea.



▲ **Figura 14.6.** Pionefrosis. La ecografía muestra la cantidad de líquido-desechos (*flecha blanca*) dentro de la pelvis renal dilatada.

cia a las mujeres que a los hombres. El modo primario de infección es ascendente a partir de la flora periuretral, vaginal, fecal, o cualquier combinación de ellas. El diagnóstico se hace por medios clínicos. En niños, la distinción entre UTI superior e inferior es importante. En general, quienes padecen cistitis aguda desarrollada no suelen requerir una extensa investigación radiológica (como una cistouretrografía de micción), pero quienes tienen pielonefritis desarrollada sí la requieren (American Academy of Pediatrics, 1999).

A. Presentación y datos

Los pacientes con cistitis aguda se presentan con síntomas de micción irritante como disuria, tenesmo vesical y polaquiuria. Suelen ser síntomas comunes lumbalgia, dolor suprapúbico, hematuria y orina turbia/fétida. La fiebre y los síntomas sistémicos son raros. Por lo general, el análisis de orina muestra leucocitos, y es posible que haya hematuria. Se requiere urocultivo para confirmar el diagnóstico e identificar al organismo causante. Sin embargo, cuando la imagen clínica y el análisis de orina sugieren con fuerza el diagnóstico de cistitis aguda, tal vez no se necesite urocultivo. *E. coli* causa la mayor parte de las cistitis agudas. Otras bacterias gramnegativas (*Klebsiella* y *Proteus* spp.) y grampositivas (*S. saprophyticus* y enterococos) son patógenos poco comunes (Gupta, *et al.*, 1999a). Diabetes y antecedentes de por vida de UTI son factores de riesgo para cistitis aguda. Resulta interesante que el uso de estrógeno oral o vaginal no proteja a las mujeres posmenopáusicas con cistitis aguda recurrente (Jackson, *et al.*, 2004).

B. Imagenología radiográfica

En infección vesical sin complicaciones, por lo general no se necesita la evaluación radiológica.

C. Tratamiento

El tratamiento de cistitis aguda consta de un curso corto de antibióticos orales (revisado por Falagas, *et al.*, 2009). TMP–SMX, nitrofurantoína y fluoroquinolonas tienen una excelente actividad contra casi todos los patógenos que causan cistitis. TMP–SMX y nitrofurantoína son menos costosas y, por tanto, se recomiendan para el tratamiento de cistitis sin complicaciones (Huang y Stafford, 2002). Sin embargo, se estima que la resistencia a TMP–SMX en aislados de *E. coli* que causa cistitis aguda sin complicaciones es de casi 20%, en comparación con < 2% para la nitrofurantoína (Gupta, *et al.*, 1999a). En adultos y niños, la duración del tratamiento suele limitarse a 3 a 5 días (Abrahamsson, *et al.*, 2002; Naber, 1999). No está indicado un tratamiento más largo. Un tratamiento de una sola dosis para cistitis recurrente, UTI o ambas es, al parecer, menos efectivo (Philbrick, 1986); sin embargo, las fluoroquinolonas con vidas medias largas (fleroxacino, pefloxacino y rufloxacino) pueden ser adecuadas para tratamiento de una sola dosis (Naber, 1999). La resistencia a penicilinas y aminopenicilinas es elevada y, por tanto, no se recomiendan para el tratamiento.

▶ Cistitis o UTI recurrente

A. Presentación y datos

La cistitis o la UTI recurrente es causada por persistencia bacteriana o reinfección con otro microorganismo. La identificación de la causa de la infección recurrente es importante, porque el tratamiento de la persistencia bacteriana y la reinfección son distintivos. Si la persistencia bacteriana es la causa de UTI recurrente, la eliminación de la fuente infectada suele ser curativa, mientras que el tratamiento preventivo resulta efectivo en el tratamiento de reinfección.

B. Imagenología radiográfica

Cuando la persistencia bacteriana es la causa sospechada, lo indicado es la imagenología radiográfica. Se puede obtener una ecografía para proporcionar una evaluación de detección de las vías genitourinarias. En ocasiones se necesita la evaluación más detallada con pielografía intravenosa, cistoscopia y CT. En pacientes con UTI recurrente y frecuente, se requieren estudios de ubicación bacteriana y evaluación radiológica más extensos (como pielografías retrógradas). Cuando la reinfección bacteriana es la causa sospechada de cistitis recurrente, debe evaluarse con cuidado al paciente en busca de evidencia de fístula vesicovaginal o vesicoentérica. De otra manera, por lo general no se necesita la exploración radiológica en estos pacientes.

C. Tratamiento

El tratamiento de cistitis recurrente, una vez más, depende de su causa. Para tratar la persistencia bacteriana es necesaria la extirpación quirúrgica de la fuente infectada (como cálculos urinarios). De manera similar, se requiere reparar las fístulas con medios quirúrgicos para evitar reinfección bacteriana. En la mayor parte de los casos de ésta, lo indicado es el tratamiento médico con antibióticos profilácticos. Se ha demostrado que los antibióticos profilácticos continuos a dosis baja reducen la recurrencia de UTI en 95%, en comparación con placebo o controles históricos (Mangiarotti, *et al.*, 2000; Nicolle y Ronald, 1987). Como opción, el tratamiento intermitente con antibióticos autoadministrados puede usarse para cistitis recurrente en algunas mujeres. Los pacientes motivados identifican por sí mismos los episodios de infección a partir de sus síntomas y se tratan a sí mismos con una sola dosis de antibióticos como TMP–SMX. Se ha demostrado que este régimen es efectivo y económico en pacientes seleccionados (Pfau y Sacks, 1993; Raz, *et al.*, 1991). Cuando la cistitis recurrente, UTI, o ambas están relacionadas con la actividad sexual, el vaciado frecuente de la vejiga y una sola dosis de antibióticos tomados después de las relaciones puede reducir de manera importante la incidencia de infección recurrente (Pfau y Sacks, 1994). Algunas opciones al tratamiento con antibióticos de la cistitis o UTI recurrentes son estriol intravaginal (Raz y Stamm, 1993), supositorios vaginales contra lactobacilos (Reid y Burton, 2002) y jugo de arándanos ingerido por vía oral (Lowe y Fagelman, 2001).

▶ Malacoplaquia

La malacoplaquia es una enfermedad inflamatoria poco común de la vejiga que también puede afectar otras partes de las vías urinarias, incluidos los uréteres y los riñones (Stanton y Maxted, 1981). En la vejiga, se manifiesta como placas o nódulos hechos con histiocitos grandes (células de Von Hansemann) y cuerpos de inclusión laminares (cuerpos de Michaelis–Gutmann) (McClure, *et al.*, 1981).

A. Presentación y datos

La malacoplaquia afecta con más frecuencia a las mujeres que a los hombres (Stanton y Maxted, 1981), y se relaciona con antecedentes de UTI. Los pacientes con malacoplaquia suelen presentar enfermedad crónica o tienen inmunodepresión. En pacientes con malacoplaquia de la vejiga, son comunes los síntomas de micción irritante (tenesmo vesical y polaquiuria) y hematuria (Curran, 1987). Cuando la enfermedad afecta al uréter o al riñón, el paciente puede presentar fiebre, dolor en la fosa renal o masa en el flanco. Cuando afecta a ambos riñones, puede haber signos o síntomas de azoemia o insuficiencia renal (Dobyan, *et al.*, 1993). El tratamiento con fluoroquinolona ha reducido de manera significativa el índice de mortalidad relacionado con la malacoplaquia renal (Tam, *et al.*, 2003).

B. Imagenología radiológica

La imagenología radiológica con ecografía o CT puede mostrar una masa en la vejiga y evidencia de obstrucción, si la enfermedad se extiende al uréter (Vas, *et al.*, 1985). Cuando la enfermedad afecta el riñón, en la CT pueden verse masas parenquimatosas hipodensas focales o difusas (Frederic, *et al.*, 1981). A menudo, en la imagen radiológica resulta difícil distinguir malacoplaquia de cáncer (carcinoma de células de transición o adenocarcinoma renal). El diagnóstico suele establecerse después de la biopsia.

C. Tratamiento

El tratamiento de la malacoplaquia consta sobre todo de antibióticos, en particular los que producen concentraciones intracelulares elevadas. Por tanto, se recomiendan TMP–SMX y fluoroquinolonas en el tratamiento de malacoplaquia. El betanecol y el ácido ascórbico, que mejoran la actividad fagolisosómica, pueden tener algunos beneficios (Stanton y Maxted, 1981; Trujillo-Santos, *et al*, 1999). En pacientes con malacoplaquia limitada a las vías urinarias inferiores, el tratamiento con antibióticos por sí solo suele bastar. Sin embargo, cuando la malacoplaquia afecta al uréter o el riñón, tal vez se necesite la escisión quirúrgica, además del tratamiento con antibióticos (Dasgupta, *et al.*, 1999; Long y Althausen, 1989). El pronóstico es malo y el índice de mortalidad es elevado en pacientes con afectación renal bilateral, sin importar el tratamiento.

INFECCIÓN PROSTÁTICA

Prostatitis bacteriana aguda

Prostatitis bacteriana aguda alude a la inflamación de la próstata relacionada con una UTI. Se considera que la infección es resultado de una infección uretral ascendente o de reflujo de orina infectada de la vejiga hacia los conductos prostáticos. Como respuesta a la invasión bacteriana, se observan leucocitos (leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos) dentro y alrededor de los acinos de la próstata. Con frecuencia se desarrolla edema e hiperemia del estroma prostático. Con la infección prolongada, puede ocurrir un grado variable de necrosis y formación de abscesos.

A. Presentación y datos

La prostatitis bacteriana aguda es poco común en niños prepúberes pero con frecuencia afecta a hombres adultos. Es el diagnóstico urológico más común en hombres menores de 50 años de edad (Collins, *et al.*, 1998). Los pacientes con prostatitis bacteriana aguda suelen presentarse con un inicio abrupto de síntomas constitucionales (fiebre, escalofríos, malestar general, artralgia, mialgia, lumbalgia, o dolor rectal o perineal) y urinarios (tenesmo vesical, polaquiuria, disuria). También pueden presentarse con retención urinaria debida a inflamación de la próstata. La exploración rectal digital revela glándulas dolorosas a la palpación, hipertróficas que son irregulares y cálidas. El análisis de orina suele mostrar leucocitos y, en ocasiones, hematuria. El análisis de suero sanguíneo suele mostrar leucocitosis. Las concentraciones de antígeno prostático específico suelen ser elevadas. El diagnóstico de prostatitis se hace mediante exploración microscópica y cultivo del expresado prostático y de la orina obtenida antes y después del masaje de la próstata. En pacientes con prostatitis aguda, el líquido del masaje de la próstata a menudo contiene leucocitos con macrófagos cargados de lípidos. Sin embargo, al inicio de la prostatitis aguda, no suele sugerirse el masaje prostático porque la próstata es dolorosa a la palpación y el masaje puede llevar a bacteremia. De igual manera, debe evitarse el sondaje uretral. El cultivo de orina y del expresado de la próstata suele identificar un solo microorganismo, pero en ocasiones puede ocurrir infección polimicrobiana. *E. coli* es el microorganismo causante más común en pacientes con prostatitis aguda. Otras bacterias gramnegativas (*Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Seudomonas* y *Serratia* spp.) y los enterococos son patógenos menos frecuentes. Las bacterias anaeróbicas y otras grampositivas sólo en raras ocasiones son causa de prostatitis aguda (Roberts, *et al.*, 1997b).

B. Imagenología radiológica

La imagenología radiológica sólo se indica en contadas ocasiones en pacientes con prostatitis aguda. La ecografía de la vejiga puede ser útil para determinar la cantidad de orina residual. La ecografía transrectal está indicada sólo en pacientes que no responden al tratamiento convencional.

C. Tratamiento

El tratamiento con antibióticos es esencial para la prostatitis aguda. El tratamiento empírico dirigido contra las bacterias gramnegativas y los enterococos debe instituirse de inmediato mientras se esperan los resultados del cultivo. Trimetoprima y fluoroquinolonas tienen penetración farmacológica elevada en el tejido prostático y se recomiendan por 4 a 6 semanas (Wagenlehner, *et al.*, 2005). La duración amplia del tratamiento con antibióticos permite completar la esterilización del tejido prostático para evitar complicaciones como prostatitis crónica y formación de abscesos (Childs, 1992; Nickel, 2000). Los pacientes que padecen septicemia, inmunodepresión o retención urinaria aguda, o que presentan comorbilidades médicas significativas, obtienen beneficios de la hospitalización y el tratamiento con antibióticos parenterales. La ampicilina y un aminoglucósido proporcionan tratamiento efectivo contra bacterias gramnegativas y enterococos. A los pacientes con retención urinaria secundaria a prostatitis aguda se les debe tratar con una sonda suprapúbica, porque están contraindicados el sondaje transuretral o la instrumentación.

Prostatitis bacteriana crónica

En contraste con la forma aguda, la prostatitis bacteriana crónica tiene un inicio más insidioso, caracterizado por UTI recurrente y recidivante, causada por la persistencia del patógeno en el líquido prostático a pesar del tratamiento con antibióticos.

A. Presentación y datos

La mayoría de los pacientes con prostatitis bacteriana crónica suelen presentarse con disuria, tenesmo vesical, polaquiuria, nocturia y lumbalgia o dolor perineal. Por lo general, estos pacientes son afebriles y en algunas ocasiones tienen antecedentes de UTI recurrente o recidivante, uretritis o epididimitis causada por el mismo microorganismo (Nickel y Moon, 2005). Otros son asintomáticos, pero el diagnóstico se hace después de la investigación por bacteriuria. En pacientes con prostatitis bacteriana crónica, la exploración rectal digital de la próstata suele ser normal; en ocasiones, en la exploración suele encontrarse dolor a la palpación, firmeza o cálculos prostáticos. El análisis de orina muestra un grado variable de leucocitos y bacterias en la orina, dependiendo de la extensión de la enfermedad. El análisis de suero sanguíneo no suele mostrar evidencia de leucocitosis. Las concentraciones de antígeno prostático específico pueden ser elevadas. El diagnóstico se hace después de la identificación de bacterias en el expresado de la próstata o la muestra de orina después de masaje de la próstata, empleando el análisis de las cuatro copas

Cuadro 14.8. Técnica de cultivos de localización (análisis de las cuatro copas) para el diagnóstico de prostatitis.

1. Preparación:
   - Requerir que el paciente tenga la vejiga llena.
   - Retraer el prepucio de los hombres sin circuncisión.
   - Limpiar el glande con jabón y agua o povidona iodada.
2. Recolección:
   - Recolectar los primeros 10 ml orinados (VB_1).
   - Descartar los siguientes 100 ml.
   - Recolectar los siguientes 10 ml orinados (VB_2).
   - Masajear la próstata y recolectar el expresado de la próstata (EPS).
   - Recolectar los primeros 10 ml orinados después del masaje (VB_3).
   - Cultivar de inmediato y explorar al microscopio toda la muestra.
3. Interpretación:
   - Todas las muestras <103 CFU/ ml → sin prostatitis bacteriana.
   - VB_3 o EPS >10× CFU de VB_1 → prostatitis bacteriana crónica.
   - VB_1 > otras muestras → uretritis o contaminación de la muestra.
   - Todas las muestras $>10^3$ CFU/ml → tratar UTI y repetir la prueba.
4. Precaución:
   - Es posible que la sensitividad de la prueba no sea elevada (Lipsky, 1999).
   - Consume tiempo y es costosa.
5. Opción:
   - Muestra orinada antes y después del masaje de la próstata (Nickel, 1997).

CFU, unidad de formación de colonias; UTI, infección de las vías urinarias.

(cuadro 14.8). Los microorganismos causantes son similares a los de prostatitis bacteriana aguda. En la actualidad se cree que otras bacterias grampositivas, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* y *Chlamydia* spp., no son patógenos causantes de la prostatitis bacteriana crónica.

B. Imagenología radiológica

La imagenología radiológica está indicada en contadas ocasiones en pacientes con prostatitis crónica. La ecografía transrectal sólo está indicada si se sospecha absceso prostático.

C. Tratamiento

El tratamiento antibiótico es similar al de la prostatitis bacteriana aguda (Bjerklund Johansen, *et al.*, 1998). Lo interesante es que la presencia de leucocitos o bacterias en la orina y el masaje prostático no predicen la respuesta a los antibióticos en pacientes con prostatitis crónica (Nickel, *et al.*, 2001). En pacientes con prostatitis bacteriana crónica, la duración del tratamiento con antibióticos puede ser de 3 a 4 meses. Con el uso de fluoroquinolonas, algunos pacientes pueden responder después de 4 a 6 semanas de tratamiento. Se ha demostrado que la adición de un bloqueador alfa y de fármacos antiinflamatorios para el tratamiento con antibióticos reduce la recurrencia de síntomas (Barbalias, *et al.*, 1998; Murphy, *et al.*, 2009). A pesar del tratamiento máximo, la cura no suele lograrse debido a la deficiente penetración de los antibióticos en el tejido prostático y el aislamiento relativo de los focos bacterianos dentro de la próstata. Algunos fármacos de tercera línea son: inhibidores de la 5α-reductasa, glucosaminoglucanos, quercetina, cernilton (CN-009) y palmito enano (*saw palmetto*). Cuando se presentan episodios recurrentes de infección a pesar del tratamiento con antibióticos, pueden usarse antibióticos supresores (TMP–SMX; 1 tableta de una sola dosis al día; nitrofurantoína, 100 mg al día; o ciprofloxacino, 250 mg al día) (Meares, 1987). La resección transuretral de la próstata se ha usado para tratar pacientes con enfermedad refractaria; sin embargo, el índice de éxito ha sido variable y, por lo general, no se recomienda este método (Barnes, *et al.*, 1982).

Prostatitis granulomatosa

La prostatitis granulomatosa es una forma poco común de prostatitis. Puede ser resultado de infección bacteriana, vírica o micótica, uso de tratamiento con bacilos de Calmette-Guérin (Rischmann, *et al.*, 2000), malacoplaquia o enfermedades granulomatosas sistémicas que afectan la próstata. Dos terceras partes de los casos no tienen una causa específica. Hay dos formas distintivas de prostatitis granulomatosa no específica: no eosinofílica y eosinofílica. La primera representa una respuesta anormal del tejido a líquido prostático extravasado (O'Dea, *et al.*, 1977). La segunda es una respuesta más aguda, alérgica de la próstata a algún antígeno desconocido.

A. Presentación y datos

Los pacientes con prostatitis granulomatosa a menudo se presentan con fiebre, escalofríos y síntomas de micción obstructiva, irritante, o ambas. Algunos pueden mostrar retención urinaria. Los pacientes con prostatitis granulomatosa eosinofílica tienen enfermedad grave y fiebre elevada. La exploración rectal digital en pacientes con prostatitis granulomatosa muestra una próstata dura, indurada y fija, que es difícil de distinguir del carcinoma prostático. El análisis de orina y el urocultivo no muestran evidencia de infección bacteriana. El análisis de suero sanguíneo por lo general muestra leucocitosis; a menudo se ve una marcada eosinofilia en pacientes con prostatitis granulomatosa eosinofílica. El diagnóstico se hace después de la biopsia de la próstata.

B. Tratamiento

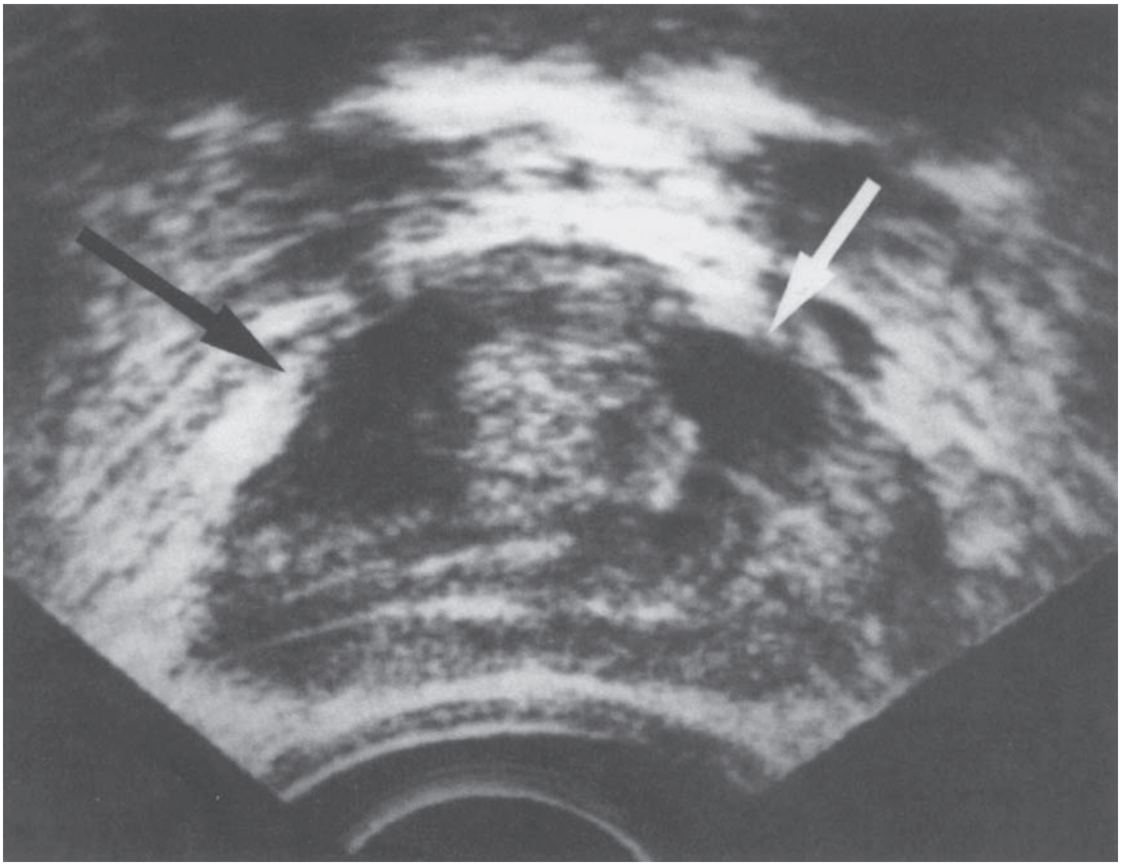
Algunos pacientes responden al tratamiento con antibióticos, corticosteroides y drenado temporal de la vejiga. Quienes tienen prostatitis granulomatosa eosinofílica responden de manera notable a los corticosteroides (Ohkawa, *et al.*, 2001). Tal vez sea necesaria la resección transuretral de la próstata en pacientes que no responden al tratamiento y tienen obstrucción significativa de las vías de salida.

Absceso prostático

Casi todos los casos de absceso prostático se deben a complicación de prostatitis bacteriana aguda tratados de manera inadecuada o inapropiada. Los abscesos prostáticos suelen verse en pacientes con diabetes; quienes reciben diálisis crónica; o pacientes con inmunodepresión, sometidos a instrumentación uretral o que tienen sondas permanentes crónicas.

A. Presentación y datos

Los pacientes con absceso prostático se presentan con síntomas similares a los de la prostatitis bacteriana aguda. Por lo general, a esos pacientes se les trató antes por prostatitis



▲ **Figura 14.7.** Absceso prostático. La ecografía transrectal muestra lesiones hipoecoicas (*flechas blancas y negras*) en la próstata consistentes con abscesos.

bacteriana aguda y tuvieron una buena respuesta inicial al tratamiento con antibióticos. Sin embargo, sus síntomas recurrieron durante el tratamiento, lo que sugiere el desarrollo de abscesos prostáticos. A la exploración rectal digital, la próstata suele ser dolorosa a la palpación y estar inflamada. La fluctuación sólo se ve en 16% de los pacientes con absceso prostático (Weinberger, *et al.*, 1988).

B. Imagenología radiológica

Las imágenes de ecografía transrectal (figura 14.7) o la CT pélvica son fundamentales para el diagnóstico y el tratamiento.

C. Tratamiento

Se requiere tratamiento con antibióticos, junto con drenado del absceso. La ecografía transrectal o la CT pueden usarse para el drenado transrectal directo del absceso (Barozzi, *et al.*, 1998). La resección transuretral y el drenado pueden ser necesarios si el drenado transrectal es inadecuado. Cuando se hace el diagnóstico apropiado y se tratan, casi todos los abscesos prostáticos se resuelven sin secuelas significativas (Weinberger, *et al.*, 1988).

URETRITIS

▶ Tipos de uretritis

La infección o inflamación de la uretra (o ambas) pueden incluirse entre los tipos causados por *Neisseria gonorrhoeae* y otros microorganismos (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis* y herpes simple) (Dixon, *et al.*, 2002). Casi todos se adquieren mediante relaciones sexuales.

A. Presentación y datos

Los pacientes con uretritis pueden presentarse con secreción uretral y disuria. La cantidad de secreción puede variar de manera significativa, de cantidades profusas a escasas. Los síntomas obstructivos de la micción se presentan sobre todo en pacientes con infección recurrente, en quienes se desarrollan estenosis uretrales. Es importante tomar nota de que casi 40% de los pacientes con uretritis gonocócica son asintomáticos (John y Donald, 1978). El diagnóstico se hace a partir de la exploración y el cultivo de la uretra. Es importante obtener la muestra del interior de la uretra, en lugar de sólo la secreción. Casi 30% de los hombres infectados con *N. gonorrhoeae* tienen infección simultánea con *C. trachomatis*.

B. Imagenología radiológica

La uretrografía retrograda está indicada sólo en pacientes con infección recurrente y síntomas de micción obstruida. La mayoría de los pacientes con uretritis sin complicaciones no requiere imagenología radiológica.

C. Tratamiento

Se requiere el tratamiento con antibióticos dirigido al patógeno. En pacientes con uretritis gonocócica, puede usarse ceftriaxona (250 mg intramusculares) o fluoroquinolonas (ciprofloxacino, 250 mg) (David, *et al.*, 2000) o norfloxacino (800 mg). En el caso de pacientes con uretritis no gonocócica, el tratamiento es con tetraciclina o eritromicina (500 mg, cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg, dos veces al día) por 7 a 14 días (O'Mahony, 1999). Sin embargo, el componente más esencial del tratamiento es la prevención. Debe tratarse a las parejas sexuales de los pacientes afectados, y se recomiendan prácticas sexuales protectoras (como el uso de condones).

EPIDIDIMITIS, ORQUITIS O AMBAS

▶ Causas de epididimitis y orquitis

Con más frecuencia, la infección e inflamación del epidídimo se deben a infección ascendente a partir las vías urinarias inferiores. La infección en el epidídimo puede dispersarse para abarcar los testículos. La mayor parte de los casos de epididimitis, orquitis, o ambas, en el hombre menor de 35 años se debe a microorganismos que se transmiten por vía sexual (*N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*); las que se presentan en niños y hombres de edad avanzada se deben a patógenos urinarios como *E. coli.* Otra causa de epididimitis, orquitis, o ambas, en niños pequeños es una reacción inflamatoria posterior a la infección por patógenos como neumonía por micoplasma, enterovirus y adenovirus, que suele seguir un curso más benigno. En hombres homosexuales que practican el sexo anal, *E. coli* y otras bacterias son microorganismos causantes comunes.

A. Presentación y datos

Los pacientes con epididimitis, orquitis, o ambas, se presentan con fuerte dolor escrotal, que puede irradiar a la ingle o la fosa renal. Pueden desarrollarse con rapidez agrandamiento del escroto debido a la inflamación del epidídimo, el testículo o ambos, o a un hidrocele reactivo. Otros síntomas de uretritis, cistitis o prostatitis pueden presentarse antes del inicio del dolor escrotal, o ser simultáneos con éste. En la exploración física, se presenta un escroto agrandado y enrojecido, y a menudo resulta difícil distinguir el epidídimo del testículo durante la infección aguda. En ocasiones, se palpa un cordón espermático engrosado. Por lo general, el análisis de orina muestra leucocitos y bacterias en la orina, o secreción uretral. El análisis de suero sanguíneo a menudo revela leucocitosis.

B. Imagenología radiológica

Con frecuencia es difícil distinguir la epididimitis de la torsión testicular aguda con base sólo en los antecedentes y la exploración física (Petrack y Hafeez, 1992). La ecografía Doppler escrotal o la gammagrafía pueden usarse para confirmar el diagnóstico (Paltiel, *et al.*, 1998). La presencia de flujo sanguíneo en el testículo en la ecografía Doppler o la absorción de los trazadores en el centro del testículo en la gammagrafía descarta la torsión. En la ecografía escrotal, los pacientes con epididimitis, orquitis o ambas, suelen tener un epidídimo agrandado o testículo con aumento en la circulación sanguínea. También es posible ver un hidrocele reactivo. Los niños prepúberes a los que se les diagnostica epididimitis requieren investigación radiológica en busca de anomalías de las vías urinarias, como reflujo o ectopia ureteral (Likitnukul, *et al.*, 1987). A los niños pospúberes a quienes se les diagnostica epididimitis debe educárseles acerca de las enfermedades de transmisión sexual y las prácticas sexuales seguras.

C. Tratamiento

El tratamiento con antibióticos orales se dirige contra microorganismos causantes específicos, como se mencionó en las secciones anteriores sobre uretritis y UTI. Además, el descanso en cama, la elevación escrotal y el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos es útil para reducir la duración de los síntomas. En pacientes con epididimitis, orquitis o ambas, causadas por microorganismos transmitidos por vía sexual, se recomienda el tratamiento de sus parejas sexuales para evitar la reinfección. En el caso de pacientes con septicemia o infección fuerte, tal vez se necesite hospitalización y tratamiento parenteral con antibióticos. El drenado abierto está indicado en casos en que se desarrolla un absceso. En ocasiones, pacientes con epididimitis crónica y recidivante, además de dolor escrotal, pueden requerir epididimectomía, orquiectomía o ambas, para aliviar los síntomas.

CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

▶ UTI relacionada con el embarazo

Con el embarazo, ocurren cambios anatómicos y fisiológicos en las vías urinarias debidos a la compresión del útero grávido y a alteraciones en el medio hormonal. La longitud renal aumenta casi 1 cm durante el embarazo normal, como resultado del mayor volumen vascular e intersticial (Waltzer, 1981). La filtración glomerular aumenta de 30 a 50%, con mayor probabilidad como resultado del aumento del gasto cardiaco (Waltzer, 1981). Por lo general, hay dilatación ureteral significativa con la estasis urinaria resultante durante el segundo y tercer trimestres de la gestación. Este hidrouréter se atribuye a los efectos de la progesterona en la relajación del músculo liso y a la compresión mecánica de los uréteres por parte del útero, en el nivel del borde pélvico (Waltzer, 1981). La vejiga también se ve afectada, en los aspectos físicos y fisiológicos. El útero de mayor tamaño desplaza a la vejiga en sentido superior y anterior. La vejiga se vuelve hiperémica, y su capacidad se ve aumentada, con más probabilidad debido a los efectos de la progesterona (Waltzer, 1981).

Debido a estos cambios en las vías urinarias durante el embarazo normal, la bacteriuria es un dato con relevancia clínica en mujeres embarazadas. Se estima que la prevalencia de bacteriuria es de 4 a 6% (Sweet, 1977), lo que no representa una diferencia significativa con las mujeres no embarazadas de edad comparable. Lo interesante es que casi 30% de quienes padecen bacteriuria en la evaluación de detección más adelante tienen pielonefritis, en comparación con sólo 1 a 2% en quienes no presentan bacteriuria (Sweet, 1977). El tratamiento de este trastorno disminuye la incidencia de pielonefritis durante el embarazo a casi 3% (Christensen, 2000; Sweet, 1977). Son factores de riesgo para bacteriuria en el embarazo los antecedentes de UTI previa y bajo nivel económico (Schnarr y Smaill, 2008).

De manera general, la incidencia de pielonefritis bacteriana aguda es de 1 a 4% en mujeres embarazadas (Gilstrap, *et al.*, 1981; Wing, 1998). De 60 a 70% de los episodios de pielonefritis ocurren durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, cuando la estasis urinaria es mayor. En 10 a 20%, episodios recurrentes de pielonefritis se desarrollan antes del parto (Gilstrap, *et al.*, 1981). Entre los factores de riesgo materno significativos se incluyen diabetes y antecedentes de UTI. Cuando se le deja sin tratar, la pielonefritis durante el embarazo está relacionada con un índice elevado de prematuridad infantil y con mortalidad perinatal (Locksmith y Duff, 2001; McGregor y French, 1998; Schieve, *et al.*, 1994). Sigue sin quedar en claro si la pielonefritis tratada durante el embarazo tiene algún efecto en el feto en desarrollo (Gilstrap y Ramin, 2001).

Por tanto, se recomienda que se trate de detectar bacteriuria durante el embarazo para evitar el desarrollo de pielonefritis. Debe obtenerse una muestra de orina en la primera visita prenatal y a las 16 semanas de gestación (Stenqvist, *et al.*, 1989). En el caso de individuos asintomáticos, la bacteriuria significativa se define como dos urocultivos con >105 CFU/ml de un solo microorganismo. En el caso de mujeres embarazadas sintomáticas, $>10^3$ CFU/ml se considera significativo (Rubin, *et al.*, 1992). A las mujeres embarazadas a las que se les descubre bacteriuria debe tratárseles con penicilinas, cefalosporinas orales (Christensen, 2000; Wing, *et al.*, 1999) o fosfomicina trometamol (Minassian, *et al.*, 1998). En el cuadro 14.9 se presenta una lista de los antibióticos y sus efectos en el embarazo. Sin embargo, no se recomienda la amoxicilina, debido al índice de resistencia bacteriana (Hart, *et al.*, 2001). Se sugiere un curso de 3 días, aunque un tratamiento de una sola dosis puede ser efectivo en algunas pacientes (Tincello y Richmond, 1998). En todas las pacientes, es necesario el urocultivo repetido para documentar la erradicación de bacteriuria. A las pacientes con pielonefritis bacteriana aguda debe tratárseles con cefalosporinas parenteral, penicilinas con inhibidores de la beta-lactamasa, o monobactámicos (Rubin, *et al.*, 1992). Se recomienda el urocultivo para vigilancia periódica, porque muchas de estas mujeres pueden tener episodios recurrentes de pielonefritis.

Cuadro 14.9. Antibióticos y sus efectos en el embarazo.

Fármacos	Efectos secundarios en el feto en desarrollo
Sulfonamidas	Ictericia nuclear.
Trimetoprima	Interfiere con el desarrollo del tubo neural.
Tetraciclinas	Displasia y decoloración de huesos y dientes.
Nitrofurantoína	Hemólisis y deficiencia de G6PD.
Aminoglucósidas	Daño nervioso.
Fluoroquinolonas	Interfiere con la formación de cartílago.
Penicilinas	Seguro.
Cefalosporinas	Seguro.
Inhibidores de la beta-lactamasa	Seguro.
Monobactámicos	Seguro.
Fosfomicina trometamol	Seguro.

UTI en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana o síndrome de inmunodeficiencia adquirida

El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) altera las defensas normales del huésped contra la infección bacteriana. Cuando la cifra de linfocitos CD4 cae a <200 por mm^3, el riesgo de UTI bacteriana y oportunista aumenta de manera importante (Evans, *et al.*, 1995; Hoepelman, *et al*, 1992). Además, los medicamentos antirretrovirales usados para tratar HIV (como la zidovudina) pueden suprimir aún más la respuesta inmunitaria normal y aumentar el riesgo de UTI en estos pacientes.

A. UTI, cistitis o ambas

Hoepelman y colaboradores (1992) obtuvieron urocultivos de hombres infectados con HIV de manera prospectiva y cuando tenían síntomas que sugerían una UTI. Observaron que se identificaban urocultivos positivos en 30% de los hombres infectados con HIV y CD4 <200 por mm^3 y en 11% con CD4 = 200 a 500 por mm^3, mientras que ninguno con CD4 >500 por mm^3 tenía evidencia de infección urinaria. De manera similar, Gugino y colaboradores (1998) observaron que la incidencia de bacteriuria en mujeres asintomáticas infectadas con HIV era igual que en mujeres sin infección. Los microorganismos causantes son uropatógenos comunes como *E. coli* y *Klebsiella* y *Enterococcus* spp. La infección urinaria con *S. aureus* y *Seudomonas aeruginosa* es más común en pacientes infectados con HIV (Schonwald, *et al.*, 1999). Debido al uso profiláctico común de TMP–SMX para prevenir neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con sida, la incidencia de UTI en este grupo es menor. Sin embargo, cuando se desarrolla una UTI en estos pacientes, los microorganismos infecciosos suelen ser resistentes a TMP–SMX (Van Dooyeweert, *et al.*, 1996).

B. Prostatitis

En pacientes con HIV, la incidencia de prostatitis bacteriana es de casi 3%, y de 14% en pacientes con sida, en comparación con 1 a 2% en hombres sin infección de edad similar (Leport, *et al.*, 1989). Los microorganismos causantes son patógenos comunes en la prostatitis como *E. coli* y *Proteus* spp., y otros microorganismos menos comunes como *Salmonella typhi*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, y *N. gonorrhoeae* (Staiman y Lowe, 1995). Puede necesitarse tratamiento prolongado (4 a 6 semanas) con fluoroquinolonas debido a riesgo elevado de reinfección y al estado inmunitario más deficiente en estos pacientes. El absceso prostático es más común en pacientes con sida, en comparación con la población general (Staiman y Lowe, 1995; Trauzzi, *et al.*, 1994). Algunos microorganismos causantes son *E. coli* y otras bacterias gramnegativas u hongos oportunistas o infección micobacteriana (Lee, *et al.*, 2001). Se necesitan drenado efectivo y tratamiento antimicrobiano o antimicótico prolongado.

C. Epididimitis y uretritis

En hombres infectados con HIV, la epididimitis puede deberse a *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis.* Sin embargo, la infección con bacterias coliformes como *E. coli* es más común, sobre todo en pacientes que tienen sexo anal sin protección (Berger, *et al.*, 1987). En pacientes infectados con HIV y con epididimitis supurante o resistente a antibióticos, debe tomarse en consideración la infección con hongos o micobacterias (Desmond, *et al.*, 1993). En hombres infectados con HIV que se presentan con uretritis, lo indicado es el tratamiento para *Chlamydia* y *N. gonorrhoeae* aunque sólo se aíslen gonococos del cultivo. Debido a la mayor presencia vírica en las infecciones genitales, se recomienda que los pacientes infectados con HIV se abstengan de relaciones sexuales hasta 7 días después de que se haya completado el tratamiento.

D. Infección por microorganismos poco comunes

La infección urinaria con especies de *Mycobacterium* puede desarrollarse en pacientes infectados con HIV. Los riñones son los primeros en infectarse y la infección se dispersa a las vías urinarias inferiores. En pacientes con sida, se estima que 6 a 23% tienen tuberculosis renal (Marques, *et al.*, 1996). *M. tuberculosis* es el patógeno más común, y *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracellulare* son menos comunes (Sepkowitz, *et al.*, 1995). En pacientes infectados con HIV que se presentan con síntomas de micción irritante u obstruida pero que no tienen evidencia de infección bacteriana en el cultivo, debe tomarse en cuenta la infección de las vías urinarias inferiores con especies de *Mycobacterium*. Es necesario el tratamiento con por lo menos dos fármacos antituberculosos durante 6 a 9 meses.

UTI en pacientes con diabetes

Las UTI son más comunes y tienden a presentar un desarrollo más complicado en pacientes con diabetes mellitus (revisado por Chen, *et al.*, 2009). Hay un aumento de dos a cinco veces en la incidencia de pielonefritis aguda en pacientes diabéticos, en comparación con los que no padecen esta enfermedad. Complicaciones como pielonefritis enfisematosa y renal y abscesos perirrenales se ven con más frecuencia en los pacientes diabéticos (Williams y Schaeffer, 2004). Lo interesante es que la mortalidad y el riesgo de hospitalización para UTI no ha incrementado en pacientes con diabetes; sin embargo, el periodo de hospitalización puede ser mayor. La bacteriuria asintomática ocurre en mujeres diabéticas con más frecuencia que en las que no padecen esta enfermedad, está relacionada con mayor riesgo de UTI entre pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento de bacteriuria asintomática con fármacos antimicrobianos reduzca UTI sintomáticas, pielonefritis u hospitalización por UTI (Ooi, *et al.*, 2004).

El riesgo de UTI se correlaciona con el grado de glucemia, de acuerdo con la medición por HBA_{1c}. La neuropatía autónoma que produce micción disfuncional y retención urinaria puede evitar la eliminación de las bacterias mediante la micción y, por tanto, promover el crecimiento bacteriano. Defectos en las secreciones de citocina urinaria local y una mayor adherencia de los microorganismos a las células uroepiteliales también son mecanismos posibles que pueden contribuir a la mayor prevalencia de bacteriuria asintomática y sintomática en estos pacientes (Hoepelman, *et al.*, 2003; Nicolle, 2005). No se ha encontrado relación entre la prevalencia de uropatógenos específicos y el estado de la diabetes; sin embargo, es más probable que los pacientes diabéticos con bacteriuria asintomática estén infectados con *Klebsiella* y *Enterococcus* que con *E. coli*.

Aunque las bacterias resistentes se encuentran con más frecuencia en pacientes diabéticos con UTI, el tratamiento empírico con antibióticos para un paciente diabético con UTI complicada es similar a la del paciente sin diabetes. Una excepción importante es que la infección con estafilococos no es poco común en el paciente diabético y puede llevar a sepsis de las vías urinarias. Esto debe tomarse en cuenta sobre todo cuando un paciente diabético se presenta con un carbúnculo renal. No se recomienda el tratamiento oral para pacientes externos con diabetes y UTI complicada. El tratamiento con TMP–SMX debe evitarse, si es posible, porque puede potenciar los efectos de los medicamentos hipoglucemiantes orales. Las fluoroquinolonas son seguras y efectivas (tienen baja resistencia) en el tratamiento de pacientes diabéticos con UTI complicada (Williams y Schaeffer, 2004).

BIBLIOGRAFÍA

Abad CL, Safdar N: The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections—a systematic review. J Chemother 2009; 21(3):243-252.

Abrahamsson K *et al.*: Antibiotic treatment for five days is effective in children with acute cystitis. Acta Paediatr 2002; 91:55.

Al-Orifi F *et al.*: Urine culture from bag specimens in young children: Are the risks too high? J Pediatr 2000; 137:221.

American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection: Practice parameter: The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. Pediatrics 1999; 103:843.

Anderson GG *et al.*: Host subversion by formation of intracellular bacterial communities in the urinary tract. Microbes Infect 2004; 6(12):1094-1101.

Barbalias GA *et al.*: Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. J Urol 1998;159:883.

Barnes RW *et al.*: Transurethral resection of the prostate for chronic bacterial prostatitis. Prostate 1982; 3:215.

Barozzi L *et al.*: Prostatic abscess: Diagnosis and treatment. AJR Am J Roentgenol 1998; 170:753.

Berger RE *et al.*: Etiology and manifestations of epididymitis in young men: Correlations with sexual orientation. J Infect Dis 1987; 155:1341.

Bjerklund Johansen TE *et al.*: The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: A consensus statement. Eur Urol 1998; 34:457.

Bjorksten B, Kaijser B: Interaction of human serum and neutrophils with *Escherichia coli* strains: Differences between strains isolated from urine of patients with pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria. Infect Immun 1978; 22:308.

Blanco M *et al.*: Virulence factors and O groups of *Escherichia coli* isolates from patients with acute pyelonephritis, cystitis and asymptomatic bacteriuria. Eur J Epidemiol 1996; 12:191.

Bortolussi R *et al.*: Capsular K1 polysaccharide of *Escherichia coli*: Relationship to virulence in newborn rats and resistance to phagocytosis. Infect Immun 1979; 25:293.

Bower JM *et al.*: Covert operations of uropathogenic *Escherichia coli* within the urinary tract. Traffic 2005; 6(1):951-954.

Brown PD *et al.*: Prevalence and predictors of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Michigan. Clin Infect Dis 2002; 34:1061.

Brown P *et al.*: Acute pyelonephritis among adults: Cost of illness and considerations for the economic evaluation of therapy. Pharmacoeconomics 2005; 23(11):1123-1142.

Brown PS Jr *et al.*: Xanthogranulomatous pyelonephritis: Report of nonsurgical management of a case and review of the literature. Clin Infect Dis 1996; 22:308.

Carapetis JR *et al.*: Randomized, controlled trial comparing once daily and three times daily gentamicin in children with urinary tract infections. Pediatr Infect Dis J 2001; 20:240.

Chen MT *et al.*: Percutaneous drainage in the treatment of emphysematous pyelonephritis: 10-year experience. J Urol 1997; 157:1569.

Chen SL *et al.*: Diabetes mellitus and urinary tract infection: Epidemiology, pathogenesis and proposed studies in animal models. J Urol 2009; 182(6, Suppl):S51-S56.

Childs S: Current diagnosis and treatment of urinary tract infections. Urology 1992;40:295.

Christensen B: Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? J Antimicrob Chemother 2000; 46:29; discussion 63.

Chowdhury P *et al.*: Minireview: Functions of the renal tract epithelium in coordinating the innate immune response to infection. Kidney Int 2004; 66(4):1334-1344.

Collins MM *et al.*: How common is prostatitis? A national survey of physician visits. J Urol 1998; 159:1224.

Connell I *et al.*: Type 1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:9827.

Corriere JN Jr, Sandler CM: The diagnosis and immediate therapy of acute renal and perirenal infections. Urol Clin North Am 1982; 9:219.

Costelloe C *et al.*: Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: Systematic review and meta-analysis. BMJ 2010; 18:34.

Curran FT: Malakoplakia of the bladder. Br J Urol 1987; 59:559.

Dacher JN *et al.*: Rational use of CT in acute pyelonephritis: Findings and relationships with reflux. Pediatr Radiol 1993; 23:281.

Dalla Palma L *et al.*: Medical treatment of renal and perirenal abscesses: CT evaluation. Clin Radiol 1999; 54:792.

Dasgupta P *et al.*: Malakoplakia: von Hansemann's disease. BJU Int 1999; 84:464.

David N *et al.*: Ciprofloxacin 250 mg for treating gonococcal urethritis and cervicitis. Sex Transm Infect 2000; 76:495.

Desmond N *et al.*: Tuberculous epididymitis: A case report in an HIV seropositive male. Int J STD AIDS 1993; 4:178.

Dixon L *et al.*: *Chlamydia trachomatis* infection and non-gonococcal urethritis in homosexual and heterosexual men in Edinburgh. Int J STD AIDS 2002; 13:425.

Dobyan DC *et al.*: Renal malakoplakia reappraised. Am J Kidney Dis 1993; 22:243.

Duncan JL: Differential effect of Tamm-Horsfall protein on adherence of *Escherichia coli* to transitional epithelial cells. J Infect Dis 1988; 158:1379.

Eastham J *et al.*: Xanthogranulomatous pyelonephritis: Clinical findings and surgical considerations. Urology 1994; 43:295.

Edelstein H, McCabe RE: Perinephric abscess: Modern diagnosis and treatment in 47 cases. Medicine (Baltimore) 1988; 67:118.

Evans DJ Jr *et al.*: Hemolysin and K antigens in relation to serotype and hemagglutination type of *Escherichia coli* isolated from extraintestinal infections. J Clin Microbiol 1981; 13:171.

Evans JK *et al.*: Incidence of symptomatic urinary tract infections in HIV seropositive patients and the use of cotrimoxazole as prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia. Genitourin Med 1995; 71:120.

Fair WR *et al.*: Prostatic antibacterial factor: Identity and significance. Urology 1976; 7:169.

Falagas ME *et al.*: Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect 2009; 58(2):91-102.

Foxman B *et al.*: Urinary tract infection among women aged 40 to 65: Behavioral and sexual risk factors. J Clin Epidemiol 2001; 54:710.

Frederic N *et al.*: Renal malakoplakia: Ultrasonic and computed appearances. J Belge Radiol 1981; 64:361.

Freedman AL: Urologic diseases in North America Project: Trends in resource utilization for urinary tract infections in children. J Urol 2005; 173(3):949-954.

Frendeus B *et al.*: Interleukin-8 receptor deficiency confers susceptibility to acute pyelonephritis. J Infect Dis 2001; 183:S56.

García-Rodríguez JA, Muñoz Bellido JL: Oral cephalosporins in uncomplicated urinary tract infections. Clin Microbiol Infect 2000; 6:73.

Ghiro L *et al.*: Retrospective study of children with acute pyelonephritis: Evaluation of bacterial etiology, antimicrobial susceptibility, drug management and imaging studies. Nephron 2002; 90:8.

Gilstrap LC III *et al.*: Acute pyelonephritis in pregnancy: An anterospective study. Obstet Gynecol 1981; 57:409.

Gilstrap LC III, Ramin SM: Urinary tract infections during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2001; 28:581.

Goldman SM *et al.*: CT of xanthogranulomatous pyelonephritis: Radiologic–pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol 1984; 142:963.

Goodman M *et al.*: Xanthogranulomatous pyelonephritis (XGP): A local disease with systemic manifestations. Report of 23 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1979; 58:171.

Griebling, TL: Urologic diseases in America project: Trends in resource use for urinary tract infections in men. J Urol 2005a; 173 (4):1288-1294.

Griebling TL: Urologic diseases in America project: Trends in resource use for urinary tract infections in women. J Urol 2005b; 173(4):1281-1287.

Gugino L *et al.*: Asymptomatic bacteriuria in human immunodeficiency (HIV)-infected women. Prim Care Update Ob Gyns 1998; 5:146.

Gupta K *et al.*: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. JAMA 1999a; 281:736.

Gupta K *et al.*: The prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in young women. Int J Antimicrob Agents 1999b; 11:305.

Hart A *et al.*: Ampicillin-resistant *Escherichia coli* in gestational pyelonephritis: Increased occurrence and association with the colonization factor Dr adhesin. J Infect Dis 2001; 183:1526.

Hoberman A *et al.*: Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. Pediatrics 1999; 104:79.

Hoepelman AI *et al.*: Bacteriuria in men infected with HIV-1 is related to their immune status (CD4+ cell count). AIDS 1992; 6:179.

Hoepelman AI *et al.*: Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. Int J Antimicrob Agents 2003; 22(Suppl 2):35-43.

Hovanec DL, Gorzynski EA: Coagglutination as an expedient for grouping *Escherichia coli* associated with urinary tract infections. J Clin Microbiol 1980; 11:41.

Hovelius B, Mardh PA: *Staphylococcus saprophyticus* as a common cause of urinary tract infections. Rev Infect Dis 1984; 6:328.

Huang ES, Stafford RS: National patterns in the treatment of urinary tract infections in women by ambulatory care physicians. Arch Intern Med 2002; 162:41.

Hughes C *et al.*: Hemolysin production as a virulence marker in symptomatic and asymptomatic urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. Infect Immun 1983; 39:546.

Iskandar SS *et al.*: Lipid-laden foamy macrophages in renal cell carcinoma: Potential frozen section diagnostic pitfall. Pathol Res Pract 1993; 189:549.

Jackson SL *et al.*: Predictors of urinary tract infection after menopause: A prospective study. Am J Med 2004; 117(12):903-911.

Jahnukainen T *et al.*: Mechanisms of renal damage owing to infection. Pediatr Nephrol 2005; 20(8):1043-1053.

Jeena PM *et al.*: Bacteriuria in children attending a primary health care clinic: A prospective study of catheter stream urine samples. Ann Trop Paediatr 1996; 16:293.

Jenkins RD *et al.*: Review of urine microscopy for bacteriuria. JAMA 1986; 255:3397.

John J, Donald WH: Asymptomatic urethral gonorrhoea in men. Br J Vener Dis 1978; 54:322.

Johnson L *et al.*: Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates. Am J Med 2008; 121(10): 876-884.

Kahlmeter G: An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: The ECO.SENS Project. J Antimicrob Chemother 2003; 51(1): 69-76.

Kallenius G *et al.*: Occurrence of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. Lancet 1981; 2:1369.

Karaca Y *et al.*: Co-trimoxazole and quinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections over the last 100 years. Int J Antimicrob Agents 2005; 26(1):75-77.

Koronakis V, Hughes C: Synthesis, maturation and export of the *E. coli* hemolysin. Med Microbiol Immunol (Berl) 1996; 185:65.

Lau SM *et al.*: Resistance rates to commonly used antimicrobials among pathogens of both bacteremic and non-bacteremic community-acquired urinary tract infection. J Microbiol Immunol Infect 2004; 37(3):185-191.

Lawrenson RA, Logie JW: Antibiotic failure in the treatment of urinary tract infections in young women. J Antimicrob Chemother 2001; 48:895.

Lee LK *et al.*: The urologist and the patient infected with human immunodeficiency virus or with acquired immunodeficiency syndrome. BJU Int 2001; 88:500.

Leport C *et al.*: Bacterial prostatitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. J Urol 1989; 141:334.

Levtchenko EN *et al.*: Role of Tc-99m DMSA scintigraphy in the diagnosis of culture negative pyelonephritis. Pediatr Nephrol 2001; 16:503.

Likitnukul S *et al.*: Epididymitis in children and adolescents: A 20-year retrospective study. Am J Dis Child 1987; 141:41.

Lipsky BA: Prostatitis and urinary tract infection in men: What's new; what's true? Am J Med 1999; 106:327.

Locksmith G, Duff P: Infection, antibiotics, and preterm delivery. Semin Perinatol 2001; 25:295.

Lomberg H *et al.*: Influence of blood group on the availability of receptors for attachment of uropathogenic *Escherichia coli*. Infect Immun 1986; 51:919.

Long JP Jr, Althausen AF: Malakoplakia: A 25-year experience with a review of the literature. J Urol 1989; 141:1328.

Lorentz WB: Localization of urinary tract infection. Urol Clin North Am 1979; 6:519.

Lorentzen M, Nielsen HO: Xanthogranulomatous pyelonephritis. Scand J Urol Nephrol 1980; 14:193.

Lowe FC, Fagelman E: Cranberry juice and urinary tract infections: What is the evidence? Urology 2001; 57:407.

Malek RS, Elder JS: Xanthogranulomatous pyelonephritis: A critical analysis of 26 cases and of the literature. J Urol 1978; 119:589.

Mangiarotti P *et al.*: Antibiotic prophylaxis in children with relapsing urinary tract infections: Review. J Chemother 2000; 12:115.

Marcus N *et al.*: Non-*Escherichia coli* versus *Escherichia coli* community-acquired urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center: Relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and outcome. Pediatr Infect Dis J 2005; 24(7):581-585.

Marques LP *et al.*: AIDS-associated renal tuberculosis. Nephron 1996; 74:701.

Martínez JJ *et al.*: Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. Embo J 2000; 19:2803.

Matsumoto T: Urinary tract infections in the elderly. Curr Urol Rep 2001; 2:330.

McClure J *et al.*: The ultrastructural features of malakoplakia. J Pathol 1981; 134:13.

McGregor JA, French JI: Prevention of preterm birth. N Engl J Med 1998; 339:1858; discussion 1860.

Meares EM Jr: Acute and chronic prostatitis: Diagnosis and treatment. Infect Dis Clin North Am 1987; 1:855.

Meares EM, Stamey TA: Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 1968; 5:492.

Merimsky E, Feldman C: Perinephric abscess: Report of 19 cases. Int Surg 1981; 66:79.

Michaeli J *et al.*: Emphysematous pyelonephritis. J Urol 1984; 131:203.

Miller LG, Tang AW: Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. Mayo Clinic Proc 2004; 79(8):1048–1053; quiz 1053-1054.

Minassian MA *et al.*: A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents 1998; 10:39.

Mori R *et al.*: Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: A systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. Acta Paediatr 2010; 99(4):581-584.

Murphy AB *et al.*: Chronic prostatitis: Management strategies. Drugs 2009; 69(1):71-84.

Naber KG: Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis. Curr Opin Urol 1999; 9:57.

Navas EL *et al.*: Blood group antigen expression on vaginal cells and mucus in women with and without a history of urinary tract infections. J Urol 1994; 152:345.

Nickel JC: The Pre and Post Massage Test (PPMT): A simple screen for prostatitis. Tech Urol 1997; 3:38.

Nickel JC: Antibiotics for bacterial prostatitis. J Urol 2000; 163:1407.

Nickel JC: The management of acute pyelonephritis in adults. Can J Urol 2001; 8:29.

Nickel JC *et al.*: Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A prospective multicenter clinical trial. J Urol 2001; 165:1539.

Nickel JC, Moon T: Chronic bacterial prostatitis: An evolving clinical enigma. Urology 2005; 66(1):2-8.

Nicolle LE: Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients. Curr Opin Urol 2002; 12:51.

Nicolle LE, Ronald AR: Recurrent urinary tract infection in adult women: Diagnosis and treatment. Infect Dis Clin North Am 1987; 1:793.

Nicolle LE *et al.*: The association of urinary tract infection with sexual intercourse. J Infect Dis 1982; 146:579.

Nicolle LE: Urinary tract infection in diabetes. Curr Opin Infect Dis 2005; 18(1):49-53.

O'Dea MJ *et al.*: Non-specific granulomatous prostatitis. J Urol 1977; 118:58.

Nguyen HT *et al.*: Trimethoprim in vitro antibacterial activity is not increased by adding sulfamethoxazole for pediatric *Escherichia coli* urinary tract infection. J Urol 2010; 184(1):305-310.

Ofek I *et al.*: Role of bacterial lectins in urinary tract infections: molecular mechanisms for diversification of bacterial surface lectins. Adv Exp Med Biol 2000; 485:183.

Ohkawa M *et al.*: Non-specific eosinophilic granulomatous prostatitis responded favorably to an antimicrobial agent and a hydrocortisone. Int J Urol 2001; 8:578.

O'Mahony C: Treatment of non-specific urethritis should be two weeks, not 1. Sex Transm Infect 1999; 75:449.

Ooi ST *et al.*: Management of asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. Ann Pharmacother 2004; 38(3):490-493.

Orskov I *et al.*: O, K, H and fimbrial antigens in *Escherichia coli* serotypes associated with pyelonephritis and cystitis. Scand J Infect Dis Suppl 1982; 33:18.

Osset J *et al.*: Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. J Infect Dis 2001; 183:485.

Pak J *et al.*: Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. J Biol Chem 2001; 276:9924.

Paltiel HJ *et al.*: Acute scrotal symptoms in boys with an indeterminate clinical presentation: Comparison of color Doppler sonography and scintigraphy. Radiology 1998; 207:223.

Parsons MA: Xanthogranulomatous gastritis: An entity or a secondary phenomenon? J Clin Pathol 1993; 46:580.

Patel HD *et al*: Can urine dipstick testing for urinary tract infection at point of care reduce laboratory workload? J Clin Pathol 2005; 6(1):18-31.

Petrack EM, Hafeez W: Testicular torsion versus epididymitis: A diagnostic challenge. Pediatr Emerg Care 1992; 8:347.

Pfau A, Sacks TG: Single dose quinolone treatment in acute uncomplicated urinary tract infection in women. J Urol 1993; 149:532.

Pfau A, Sacks TG: Effective postcoital quinolone prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women. J Urol 1994; 152: 136.

Philbrick JT: Single dose for urinary tract infections. J Gen Intern Med 1986; 1:207.

Raffi HS *et al.*: Tamm-Horsfall protein acts as a general host-defense factor against bacterial cystitis. Am J Nephrol 2005; 20(8):1043-1053.

Randolph MF, Greenfield M: The incidence of asymptomatic bacteriuria and pyuria in infancy: A study of 400 infants in private practice. J Pediatr 1964; 65:57.

Raz R, Stamm WE: A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med 1993; 329:753.

Raz R *et al.*: Comparison of single-dose administration and three-day course of amoxicillin with those of clavulanic acid for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35:1688.

Reid G, Burton J: Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria. Microbes Infect 2002; 4:319.

Rischmann P *et al.*: BCG intravesical instillations: Recommendations for side-effects management. Eur Urol 2000; 37:33.

Roberts JA *et al.*: Epitopes of the P-fimbrial adhesin of *E. coli* cause different urinary tract infections. J Urol 1997a; 158:1610.

Roberts RO *et al.*: A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. Urology 1997b; 49:809.

Ronald A: The etiology of urinary tract infection: Traditional and emerging pathogens. Am J Med 2002; 113:14.

Rubin RH *et al.*: An approach to evaluating antibacterial agents in the treatment of urinary tract infection. Clin Infect Dis 1992; 14:S246; discussion S253.

Sanford JP: Urinary tract symptoms and infections. Annu Rev Med 1975; 26:485.

Santucci RA, Krieger JN: Gentamicin for the practicing urologist: Review of efficacy, single daily dosing and "switch" therapy. J Urol 2000; 163:1076.

Schaeffer AJ *et al.*: Role of vaginal colonization in urinary tract infections (UTIs). Adv Exp Med Biol 1999; 462:339.

Schaeffer AJ: What do we know about the urinary tract infection-prone individual? J Infect Dis 2001; 183:S66.

Schaeffer AJ: The expanding role of fluoroquinolones. Am J Med 2002; 113:45.

Schappert SM: Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997. Vital Health Stat 13 1999; i–iv:1-39.

Schieve LA *et al.*: Urinary tract infection during pregnancy: Its association with maternal morbidity and perinatal outcome. Am J Public Health 1994; 84:405.

Schlager TA: Urinary tract infections in children younger than 5 years of age: Epidemiology, diagnosis, treatment, outcomes and prevention. Paediatr Drugs 2001; 3:219.

Schnarr J, Smaill F: Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. Eur J Clin Invest 2008; 38(Suppl 2):50-57.

Scholes D *et al.*: Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. Ann Intern Med 2005; 142(1):20-27.

Schonwald S *et al.*: Urinary tract infections in HIV disease. Int J Antimicrob Agents 1999; 11:309.

Sepkowitz KA *et al.*: Tuberculosis in the AIDS era. Clin Microbiol Rev 1995; 8:180.

Shokeir AA *et al.*: Emphysematous pyelonephritis: A 15-year experience with 20 cases. Urology 1997; 49:343.

Shortliffe LM, McCue JD: Urinary tract infection at the age extremes: Pediatrics and geriatrics. Am J Med 2002; 113:55.

Siegel JF *et al.*: Minimally invasive treatment of renal abscess. J Urol 1996; 155:52.

Sobel JD: Pathogenesis of urinary tract infection: Role of host defenses. Infect Dis Clin North Am 1997; 11:531.

Sotto A *et al.*: Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients with urinary tract infections: A prospective study. J Clin Microbiol 2001; 39:438.

Staiman VS, Lowe FC: Prostatic disease in HIV-infected patients. AIDS Read 1995; 5:165.

Stamm WE *et al.*: Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. N Engl J Med 1982; 307:463.

Stamm WE, Norrby SR: Urinary tract infections: Disease panorama and challenges. J Infect Dis 2001; 183:S1.

Stanton MJ, Maxted W: Malakoplakia: A study of the literature and current concepts of pathogenesis, diagnosis and treatment. J Urol 1981; 125:139.

Stenqvist K *et al.*: Bacteriuria in pregnancy: Frequency and risk of acquisition. Am J Epidemiol 1989; 129:372.

Stoller ML, Kogan BA: Sensitivity of 99m technetium-dimercaptosuccinic acid for the diagnosis of chronic pyelonephritis: Clinical and theoretical considerations. J Urol 1986; 135:977.

Svanborg C *et al.*: Bacterial adherence and mucosal cytokine responses: Receptors and transmembrane signaling. Ann N Y Acad Sci 1996; 797:177.

Svanborg Eden C et al: Host-parasite interaction in the urinary tract. J Infect Dis 1988; 157:421.

Svenson SB *et al.*: P-fimbriae of pyelonephritogenic *Escherichia coli:* Identification and chemical characterization of receptors. Infection 1983; 11:61.

Sweet RL: Bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy. Semin Perinatol 1977; 1:25.

Tam VK *et al.*: Renal parenchymal malakoplakia: A rare cause of ARF with a review of recent literature. Am J Kidney Dis 2003; 41 (6):E13-E17.

Tang HJ *et al.*: Clinical characteristics of emphysematous pyelonephritis. J Microbiol Immunol Infect 2001; 34:125.

Thorley JD *et al.*: Perinephric abscess. Medicine (Baltimore) 1974; 53:441.

Tincello DG, Richmond DH: Evaluation of reagent strips in detecting asymptomatic bacteriuria in early pregnancy: Prospective case series. BMJ 1998; 316:435.

Tiu CM *et al.*: Sonographic features of xanthogranulomatous pyelonephritis. J Clin Ultrasound 2001; 29:279.

Trauzzi SJ *et al.*: Management of prostatic abscess in patients with human immunodeficiency syndrome. Urology 1994; 43:629.

Trujillo-Santos AJ *et al.*: Therapeutic options for malakoplakia secondary to *Escherichia coli* infection. Clin Infect Dis 1999; 29:444.

Tseng CC *et al.*: Host and bacterial virulence factors predisposing to emphysematous pyelonephritis. Am J Kidney Dis 2005; 46(3): 432-439.

van Dooyeweert DA *et al.*: The influence of PCP prophylaxis on bacteriuria incidence and resistance development to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients. Neth J Med 1996; 49:225.

Vas W *et al.*: Computed tomography and ultrasound appearance of bladder malakoplakia. J Comput Tomogr 1985; 9:119.

Wagenlehner FM *et al.*: The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis. Int J Antimicrob Agents 2005:26(1):1-7.

Wagenlehner FM, Naber KG: Hospital-acquired urinary tract infections. J Hosp Infect 2000; 46:171.

Waltzer WC: The urinary tract in pregnancy. J Urol 1981; 125:271.

Wan YL *et al.*: Predictors of outcome in emphysematous pyelonephritis. J Urol 1998; 159:369.

Weinberger M *et al.*: Prostatic abscess in the antibiotic era. Rev Infect Dis 1988; 10:239.

Wennerstrom M *et al.*: Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. J Pediatr 2000; 136:30.

Wettergren B *et al.*: Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. Acta Paediatr Scand 1985; 74:925.

Whitfield C, Roberts IS: Structure, assembly and regulation of expression of capsules in *Escherichia coli*. Mol Microbiol 1999; 31:1307.

Williams GJ *et al.*: Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. Lancet Infect Dis 2010; 10(4):240-250.

Williams DH, Schaeffer AJ: Current concepts in urinary tract infections. Minerva Urol Nefrol 2004:56(1):15-31.

Wing DA: Pyelonephritis. Clin Obstet Gynecol 1998; 41:515.

Wing DA *et al.*: Outpatient treatment of acute pyelonephritis in pregnancy after 24 weeks. Obstet Gynecol 1999; 94:683.

Wiswell TE, Roscelli JD: Corroborative evidence for the decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. Pediatrics 1986; 78:96.

Wood EG, Dillon HC Jr: A prospective study of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1981; 140:515.

Zorzos I *et al.*: Xanthogranulomatous pyelonephritis—The "great imitator" justifies its name. Scand J Urol Nephrol 2002; 36:74.

Infecciones específicas de las vías genitourinarias

15

Emil A. Tanagho, MD; Christopher J. Kane, MD

Las infecciones específicas son las causadas por microorganismos particulares; cada una de ellas causa una enfermedad única, desde el punto de vista clínico, con reacciones identificables en el tejido patológico.

TUBERCULOSIS

El bacilo de la tuberculosis puede invadir uno o más de los órganos (o hasta todos) de las vías genitourinarias y causar una infección granulomatosa crónica que muestra las mismas características que la tuberculosis en otros órganos. La tuberculosis urinaria es una enfermedad de adultos jóvenes (60% de los pacientes se encuentran entre los 20 y 40 años de edad) y es más común en hombres que en mujeres.

▶ Etiología

El microorganismo infeccioso es *Mycobacterium tuberculosis*, que alcanza los órganos genitourinarios por la vía hematógena de los pulmones. El sitio primario no suele ser sintomático o evidente.

El riñón y, tal vez, la próstata son los sitios primarios de infección tuberculosa en las vías genitourinarias. Todos los demás órganos genitourinarios se ven afectados por su ascenso (próstata a vejiga) o descenso (riñón a vejiga, próstata a epidídimo). El testículo puede verse afectado por extensión directa de la infección del epidídimo.

▶ Patogénesis (figura 15.1)

A. Riñón y uréter

Cuando una lluvia de bacilos de la tuberculosis llega a la corteza renal, la resistencia del tejido normal puede destruir a los microorganismos. Evidencia de esto suele verse en autopsias de personas que han muerto de tuberculosis; sólo se encuentran cicatrices en los riñones. Sin embargo, si demasiadas bacterias con virulencia suficiente se alojan en el riñón y no se les vence, se establece una infección clínica.

La tuberculosis renal avanza con lentitud; puede tomar de 15 a 20 años para destruir un riñón en un paciente que tiene buena resistencia a la infección. Como regla, por tanto, no hay dolor renal y se presenta poca o nula perturbación clínica de cualquier tipo hasta que la lesión afecta los cálices o la pelvis; en ese momento, es posible que se descarguen pus y microorganismos en la orina. Es sólo en esta etapa que se manifiestan los síntomas (de cistitis). La infección avanza entonces a la mucosa y el uréter, sobre todo sus extremos superior y vesical. Esto puede llevar a estenosis y obstrucción (hidronefrosis).

A medida que la enfermedad avanza, se presenta un rompimiento caseoso de tejido, hasta que todo el riñón es reemplazado por material con apariencia de queso. Es posible que se deposite calcio en el proceso reparador. Se somete al uréter a fibrosis, que tiende a acortarse y, por tanto, a enderezarse. Este cambio lleva a que el orificio ureteral tome el aspecto de "hoyo de golf", típico de una válvula incompetente.

B. Vejiga

La irritabilidad vesical se desarrolla como una manifestación clínica temprana de la enfermedad, mientras el material infectado baña la vejiga. Los tubérculos se forman más adelante, por lo general en la región del orificio ureteral y, por último, coalesce y se ulcera. Estas úlceras pueden sangrar. Con una afectación considerable, la vejiga se vuelve fibrosa y se contrae; esto lleva a polaquiuria marcada. Puede desarrollarse reflujo ureteral o estenosis y, por tanto, hidronefrosis. Si más adelante se desarrolla afectación renal contralateral, tal vez se trate de una infección hematógena separada.

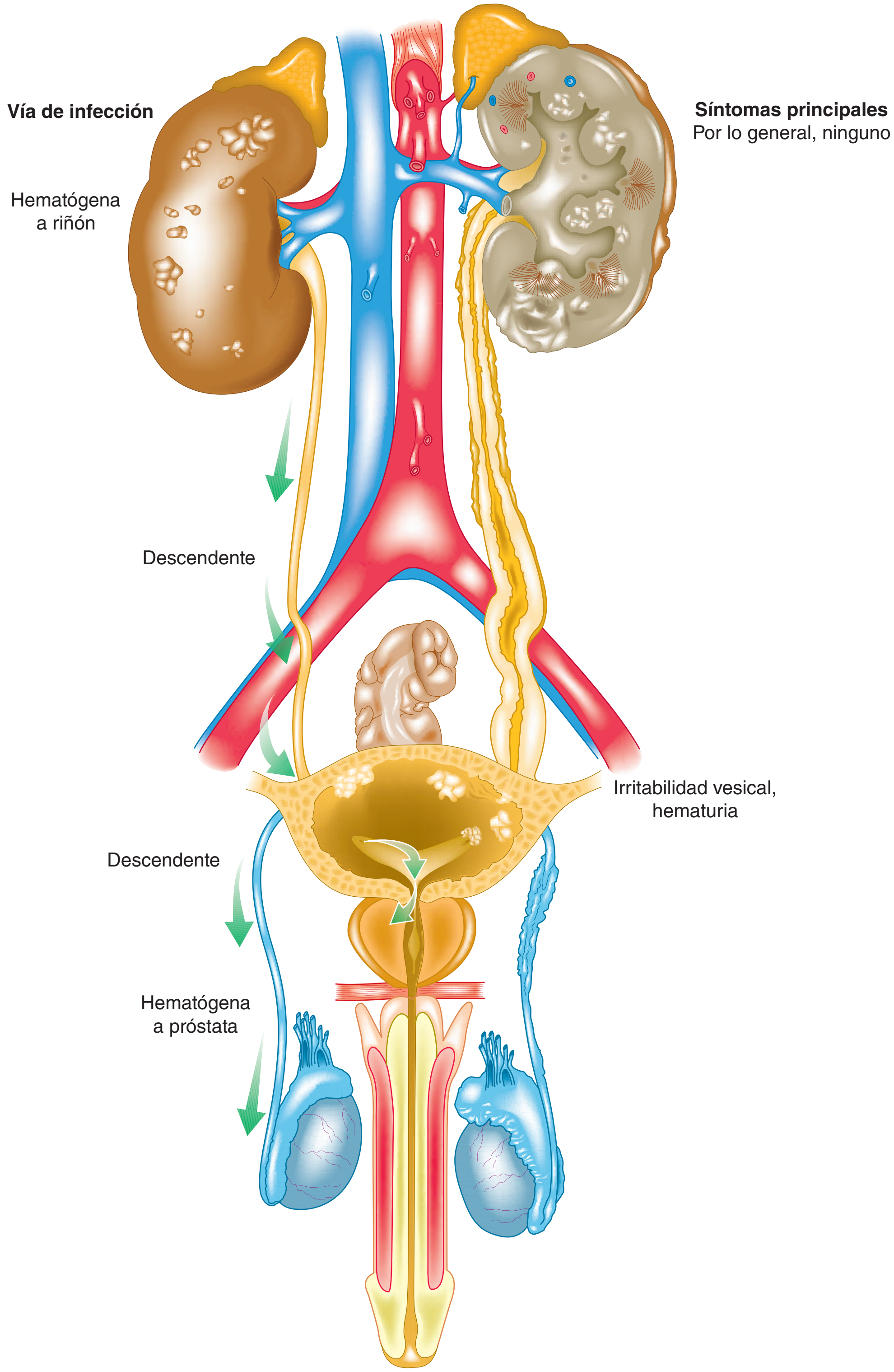
C. Próstata y vesículas seminales

El paso de orina infectada a través de la uretra prostática provoca, al final, invasión de la próstata y de una o ambas vesículas seminales. No hay dolor local.

En ocasiones, la lesión hematógena primaria en las vías genitourinarias se presenta en la próstata. La infección prostática puede ascender a la vejiga y descender al epidídimo.

D. Epidídimo y testículo

La tuberculosis de la próstata puede extenderse a lo largo de los conductos deferentes o de los vasos linfáticos perivasculares y afectar el epidídimo. Debido a que se trata de un


Vía de infección
Hematógena a riñón
Descendente
Descendente
Hematógena a próstata
Síntomas principales
Por lo general, ninguno
Irritabilidad vesical, hematuria

▲ **Figura 15.1.** Patogénesis de la tuberculosis de las vías urinarias.

proceso lento, por lo general no hay dolor. Si la infección del epidídimo es extensa y se forma un absceso, puede romper la piel del escroto, con lo que se establece un seno permanente, o puede extenderse al testículo.

Patología

A. Riñón y uréter

El aspecto macroscópico del riñón con avance moderado de la tuberculosis suele ser normal en la superficie exterior, aunque a veces está rodeado por perinefritis marcada. Sin embargo, suele haber una protuberancia localizada suave, amarillenta. Al corte transversal, el área afectada se encuentra colmada con material caseoso (caseación). Resulta evidente la destrucción extendida del parénquima. En tejido que de otra manera sería normal, pueden verse pequeños abscesos. Las paredes de la pelvis, los cálices y el uréter pueden estar engrosados, y con frecuencia aparece ulceración en la región de los cálices, en el punto en que drena el absceso. La estenosis ureteral puede ser completa, lo que causa "autonefrectomía". El riñón presenta fibrosis y carece de función. Bajo estas circunstancias, la orina vesical puede ser normal y carecer de síntomas.

El foco del tubérculo aparece cerca del glomérulo. Se trata de conjuntos de células histiocíticas que poseen un núcleo vesicular y un cuerpo celular claro que puede fundirse con las células vecinas para formar una pequeña masa a la que se le denomina retículo epitelioide. En la periferia del retículo se encuentran células grandes con varios núcleos (células gigantes). Esta reacción patológica, que puede verse a simple vista, es la lesión básica en la tuberculosis. Puede sanar mediante fibrosis o coalescer y alcanzar la superficie y ulcerarse, formando una lesión ulcerocavernosa. Los tubérculos podrían atravesar una degeneración central y casearse, creando una cavidad de absceso tuberculoso que puede alcanzar el sistema colector y romperlo. En el proceso, ocurre la destrucción parenquimatosa progresiva. Dependiendo de la virulencia del microorganismo y la resistencia del paciente, la tuberculosis es una combinación de caseación y cavitación, y sana mediante fibrosis y cicatrización.

Bajo el microscopio, el material caseoso tiene el aspecto de una masa amorfa. El parénquima circundante muestra fibrosis con destrucción del tejido, células redondas pequeñas e infiltración de células plasmáticas, además de las células epiteliales y gigantes típicas de la tuberculosis. Por lo general, las cepas acidorresistentes muestran los microorganismos en el tejido. Cambios similares pueden mostrarse en la pared de la pelvis y el uréter.

En el riñón y el uréter, la calcificación es común. Puede ser macroscópica o microscópica. Este dato sugiere fuertemente tuberculosis pero, por supuesto, también se observa en la esquistosomiasis. Los cálculos renales secundarios se presentan en 10% de los pacientes.

En la etapa más avanzada de la tuberculosis renal, es posible que una sustancia caseosa o tejido fibroso reemplace por completo al parénquima. Puede desarrollarse un absceso perinéfrico, pero sólo sucede en raras ocasiones.

B. Vejiga

En las primeras etapas, es posible que la mucosa esté inflamada, pero no se trata de un cambio específico. La vejiga es muy resistente a la invasión real. Más adelante, se forman tubérculos y pueden verse con facilidad en el endoscopio como nódulos elevados de color blanco o amarillo, rodeados por un halo de hiperemia. Con la fibrosis mural y la fuerte contractura vesical, puede ocurrir reflujo.

Bajo el microscopio, los nódulos son tubérculos típicos. Éstos se rompen para formar úlceras profundas, rasgadas. En esta etapa, la vejiga es muy irritable. Con la curación, se desarrolla fibrosis que afecta a la pared muscular.

C. Próstata y vesículas seminales

En el aspecto macroscópico, la superficie exterior de estos órganos puede mostrar nódulos y áreas de induración debido a la fibrosis. Las áreas de necrosis son comunes. En casos raros, la curación puede terminar en calcificación. Las calcificaciones grandes en la próstata deben sugerir afectación tuberculosa.

D. Cordón espermático, epidídimo y testículo

Los conductos deferentes a menudo se ven afectados; las inflamaciones fusiformes representan tubérculos que, en casos crónicos, se describen de manera característica como en forma de cuentas. El epidídimo está agrandado y muy firme. Suele separarse del testículo, aunque en ocasiones puede adherirse a éste. Bajo el microscopio, se observan los cambios característicos de la tuberculosis. La degeneración tubular puede ser marcada. Por lo general, el testículo no se ve afectado, excepto por extensión directa de un absceso en el epidídimo.

E. Vías genitales femeninas

Las infecciones suelen transportarse en la circulación sanguínea; en raras ocasiones, son resultado de contacto sexual con un hombre infectado. La incidencia de infección urinaria y genital relacionada en mujeres va de 1 a 10%. Las trompas de Falopio pueden verse afectadas. Otras presentaciones son endarteritis, masas anexiales localizadas (por lo general, bilaterales) y cervicitis tuberculosa, pero son raras las lesiones granulomatosas del conducto vaginal y la vulva.

Datos clínicos

Debe considerarse tuberculosis de las vías genitourinarias en la presencia de cualesquiera de las siguientes situaciones: l) cistitis crónica que se niega a responder al tratamiento adecuado; 2) el hallazgo de piuria estéril; 3) hematuria macroscópica o microscópica; 4) epididimitis, sin dolor a la palpación, con un conducto arrosariado o engrosado; 5) seno escrotal con drenado crónico, o 6) induración o nodulación de la próstata y engrosamiento de una o ambas vesículas seminales (sobre todo en un hombre joven). Un antecedente de tuberculosis actual o pasada en cualquier lugar del cuerpo debe llevar al médico a sospechar tuberculosis en las vías genitourinarias, cuando se presentan signos o síntomas.

El diagnóstico se apoya en la observación de un bacilo tuberculoso en la orina mediante cultivo o reacción en cadena de la polimerasa positiva (PCR). La extensión de la infección se determina mediante: 1) los datos palpables en epidídimo, conductos deferentes, próstata y vesículas seminales; 2) las lesiones renales y ureterales reveladas en imágenes; 3) afectación de la vejiga, tal como se ve a través del cistoscopio; 4) grado de daño renal, tal como se mide debido a la pérdida de función, y 5) la presencia del bacilo de la tuberculosis en uno o ambos riñones.

A. Síntomas

No hay una imagen clínica clásica de la tuberculosis renal. La mayor parte de los síntomas de esta enfermedad, aun en la etapa más avanzada, son de origen vesical (cistitis). Un malestar general vago, fatiga, fiebre de bajo grado pero persistente y sudores nocturnos son algunas de las quejas no específicas. Aunque falte irritabilidad vesical, la recolección apropiada de orina proporciona una pista. La tuberculosis activa en otra parte del cuerpo se encuentra en menos de la mitad de los pacientes con tuberculosis genitourinaria.

1. Riñón y uréter: debido al avance lento de la enfermedad, el riñón afectado suele ser asintomático por completo. Sin embargo, en ocasiones puede haber dolor sordo en la fosa renal. El paso de un coágulo sanguíneo, un cálculo secundario o una masa de desecho puede causar cólico renal y ureteral. En contadas ocasiones, el síntoma de presentación puede ser una masa indolora en el abdomen.

2. Vejiga: los síntomas iniciales de tuberculosis renal pueden surgir de afectación vesical secundaria. Esto incluye ardor, polaquiuria y nocturia. En ocasiones se encuentra hematuria y es de origen renal o vesical. A veces, en una etapa muy tardía de la enfermedad, la irritabilidad vesical puede volverse extrema. Si se presenta ulceración, es posible que se observe dolor suprapúbico cuando la vejiga se llena.

3. Aparato reproductor: la tuberculosis de la próstata y las vesículas seminales no suele causar síntomas. La primera pista de la presencia de infección tuberculosa de estos órganos es el inicio de una epididimitis tuberculosa.

La tuberculosis del epidídimo suele presentarse como inflamación indolora, o sólo con un dolor leve. Un absceso puede drenar de manera espontánea a través de la pared escrotal. Debe considerarse que un seno que drena de manera crónica es tuberculoso, hasta que se pruebe lo contrario. En contadas ocasiones, el inicio es muy agudo y puede simular epididimitis aguda inespecífica.

B. Signos

Es posible que se encuentre evidencia de tuberculosis extragenital (pulmones, hueso, ganglios linfáticos, amígdalas, intestinos).

1. Riñón: no suele haber hipertrofia ni dolor a la palpación en el riñón afectado.

2. Órganos genitales externos: es posible que se descubra un epidídimo engrosado, con leve dolor a la palpación o sin él. El conducto deferente a menudo está engrosado y tiene aspecto semejante a cuentas de rosario. Un seno que drena de manera crónica a través de la piel del escroto es casi patognomónico de epididimitis tuberculosa. En las etapas más avanzadas, no es posible diferenciar el epidídimo del testículo a la palpación. Esto puede significar que el absceso epididimario ha invadido de manera directa al testículo.

En ocasiones, un hidrocele acompaña a la epididimitis tuberculosa. Debe percutirse el hidrocele idiopático para que puedan evaluarse los cambios patológicos, si los hay (epididimitis, tumor testicular). Es rara la afectación del pene o la uretra.

3. Próstata y vesículas seminales: estos organismos pueden ser normales a la palpación. Sin embargo, por lo general la próstata tuberculosa muestra áreas de induración, y hasta nodulación. La vesícula seminal que se afecta suele estar indurada, agrandada y fija. Si hay epididimitis, la vesícula seminal ipsilateral también suele mostrar cambios.

C. Datos de laboratorio

El análisis de orina apropiado proporciona la pista más importante para el diagnóstico de tuberculosis genitourinaria.

1. Piuria persistente sin microorganismos en el cultivo significa tuberculosis hasta que se pruebe lo contrario. Las cepas acidorresistentes formadas en el sedimento concentrado de una muestra de 24 horas son positivas en por lo menos 60% de los casos. Sin embargo, esto debe corroborarse mediante un cultivo positivo.

   Si la respuesta clínica a un tratamiento adecuado de infección bacteriana falla y persiste la piuria, debe descartarse la tuberculosis mediante bacteriología e imagenología.

2. Los cultivos para bacilos de la tuberculosis de la primera orina de la mañana son positivos en un porcentaje muy elevado de casos de infección tuberculosa. Si es positiva, deben ordenarse pruebas de sensibilidad. Frente a fuerte evidencia de tuberculosis, deben repetirse los cultivos negativos. Lo ideal es de tres a cinco muestras de la primera orina de la mañana.

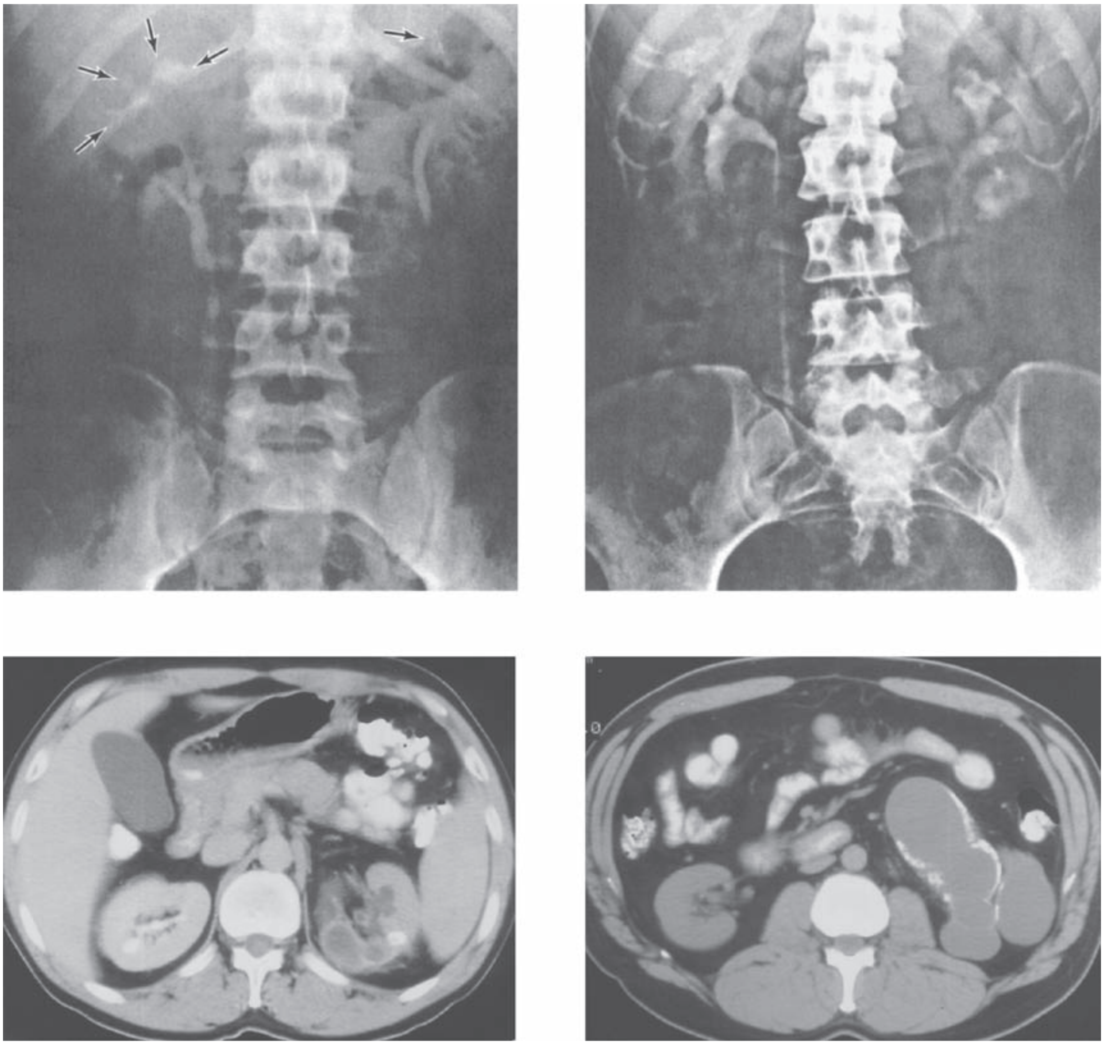
   También puede infectarse con bacilos de la tuberculosis, o puede volverse hidronefrótico debido a fibrosis de la pared vesical (estenosis ureterovesical) o reflujo vesicoureteral.

   Si se sospecha tuberculosis, debe realizarse la prueba de tuberculina. Una prueba positiva, sobre todo en un adulto, es diagnóstica, pero una negativa en un paciente por lo demás sano habla en contra de un diagnóstico de tuberculosis.

D. Datos radiográficos (figura 15.2)

Una radiografía abdominal simple puede mostrar hipertrofia de un riñón u obliteración de la sombra renal y del psoas debidas a absceso perinéfrico. La calcificación punteada en el parénquima renal puede deberse a tuberculosis. En 10% de los casos se presentan cálculos renales. Es posible que se observe calcificación del uréter, pero esto es ocasional (figura 15.2).

Las urografías de excreción pueden ser diagnósticas si la lesión tiene un avance moderado. Los cambios típicos son



▲ **Figura 15.2.** Evidencia radiológica de tuberculosis. ***Parte superior izquierda:*** urografía excretora que muestra cálices "apolillados" en los polos renales superiores. Calcificaciones en los cálices superiores; el uréter superior derecho está recto y dilatado. ***Parte superior derecha:*** urografía excretora que muestra cálices ulcerados y dilatados a la izquierda. ***Parte inferior izquierda:*** tomografía computarizada (CT) abdominal con contraste, que muestra la tuberculosis en el riñón izquierdo con calcificación, mala perfusión parenquimatosa e inflamación circundante. ***Parte inferior derecha:*** CT abdominal sin contraste que muestra los efectos tardíos de la TB renal con dilatación caliceal, pérdida de parénquima y calcificaciones uroteliales. (Imágenes CT por cortesía de Fergus Coakley, MD, UCSF Radiology.)

1) aspecto "apolillado" de los cálices ulcerados con afectación; 2) obliteración de uno o más cálices; 3) dilatación de los cálices debida a estenosis ureteral por fibrosis; 4) cavidades del absceso que conectan con los cálices; 5) una o varias estenosis ureterales, con dilatación secundaria, acortamiento y, por tanto, disposición recta del uréter, y 6) la ausencia de función del riñón debida a oclusión ureteral completa y destrucción renal (autonefrectomía). La ecografía y la tomografía computarizada (CT) también muestran las calcificaciones renales, las contracciones y cicatrices renales, y las estenosis ureterales y caliceales sugieren tuberculosis genitourinaria. La ecografía tiene la ventaja de que es económica y resulta casi incruenta. La CT de contraste es muy sensible para calcificaciones y los cambios anatómicos característicos.

E. Exploración cistoscópica

Está indicado un estudio cistoscópico completo aunque el microorganismo causal se haya encontrado en la orina y las urografías excretoras muestren la lesión renal típica. Este estudio muestra de manera clara la extensión de la enfermedad. La cistoscopia puede revelar los tubérculos o úlceras típicos de la tuberculosis. Puede realizarse una, si es necesaria. Es posible observar la contractura fuerte de la vejiga. Una cistografía puede revelar reflujo ureteral.

Diagnóstico diferencial

La cistitis crónica no específica o la pielonefritis pueden imitar a la perfección la tuberculosis, sobre todo porque 15 a 20% de los casos de tuberculosis son invadidos de manera secundaria por microorganismos piógenos. Si infecciones no específicas no responden al tratamiento adecuado, deben buscarse bacilos de la tuberculosis. La epididimitis indolora indica tuberculosis. La aparición cistoscópica de tubérculos y ulceración de la pared vesical significa tuberculosis. Las urografías suelen ser definitivas.

La epididimitis aguda o crónica no específica llega a confundirse con tuberculosis, debido a que el inicio de la tuberculosis es en ocasiones doloroso. Es raro que se presenten cambios palpables en las vesículas seminales con epididimitis no específica, pero se trata de datos casi de rutina en tuberculosis epididimaria. La presencia del bacilo de la tuberculosis en un urocultivo es diagnóstica. En ocasiones, sólo los patólogos pueden hacer el diagnóstico mediante análisis microscópico del epidídimo extirpado por medios quirúrgicos.

Varios cálculos renales pequeños o nefrocalcinosis vistos en una radiografía pueden sugerir el tipo de calcificación que se presenta en el riñón tuberculoso. En la tuberculosis renal, el calcio se encuentra en el parénquima, aunque en ocasiones se aprecian cálculos secundarios.

La papilitis necrotizante, que puede abarcar todos los cálices de uno o ambos riñones o, en pocas ocasiones, un cáliz solitario, muestra lesiones caliceales (incluidas calcificaciones) que simulan las de la tuberculosis. En estudios bacteriológicos cuidadosos no siempre se muestran bacilos de la tuberculosis.

En la poliquistosis renal medular se pueden apreciar pequeñas calcificaciones apenas distales a los cálices. Sin embargo, los cálices son afilados y no se puede mostrar ningún otro estigma de tuberculosis.

En la coccidioidomicosis diseminada, puede presentarse afectación renal. La lesión renal tiene el aspecto de la tuberculosis. La epididimitis coccidioidal puede confundirse con afectación tuberculosa.

La esquistosomiasis urinaria es una gran “imitadora” de la tuberculosis. Ambas se presentan con síntomas de cistitis y, a menudo, hematuria. La contracción vesical, vista en ambas enfermedades, puede llevar a polaquiuria extrema. Debe sospecharse esquistosomiasis en áreas endémicas; los huevos típicos se encuentran en la orina. Los datos cistoscópicos y urográficos son definitivos para establecer el diagnóstico.

Complicaciones

A. Tuberculosis renal

El absceso perinéfrico puede causar una masa que se agranda en la fosa renal. Una radiografía abdominal simple muestra obliteración de las sombras renal y del psoas. Las ecografías y la CT pueden ser más útiles. Es posible que se desarrollen cálculos renales, si está presente infección no específica secundaria. La uremia es la etapa final, si hay afectación de ambos riñones.

B. Tuberculosis ureteral

La cicatrización con formación de estenosis es una de las lesiones típicas de la tuberculosis y afecta de manera más frecuente a la parte yuxtavesical del uréter. Esto podría causar hidronefrosis. La obstrucción ureteral completa puede causar falta de función completa del riñón (autonefrectomía).

C. Tuberculosis vesical

Cuando tiene daño grande, la pared vesical se vuelve fibrosa y se contrae. Puede ocurrir estenosis de los uréteres o reflujo, causando atrofia hidronefrótica.

D. Tuberculosis genital

Se ocluyen los conductos del epidídimo afectado. Si es bilateral, se produce esterilidad. Los abscesos del epidídimo pueden invadir los testículos y aun afectar la piel del escroto.

Tratamiento

La tuberculosis genitourinaria es extrapulmonar. El tratamiento primario es médico. La extirpación quirúrgica de un órgano infectado, cuando está indicada, es sólo coadyuvante del tratamiento general.

A. Tuberculosis renal

Debe instituirse un régimen médico estricto. Por lo general, lo deseable es una combinación de fármacos. Los siguientes son efectivos en combinación: 1) isoniazida (INH), 200 a 300 mg orales, una vez al día; 2) rifampicina (RMP), 600 mg orales, una vez al día; 3) etambutol (EMB), 25 mg/kg al día durante 2 meses, luego 15 mg/kg orales, una vez al día; 4) estreptomicina, 1 g intramuscular, una vez al día, y 5) pirazinamida, l.5 a 2 g orales, una vez al día. Es preferible empezar el tratamiento con una combinación de isoniazida, rifampicina y etambutol. Las directrices de la European Association of Urology recomiendan 2 o 3 meses de tratamiento farmacológico triple intensivo (INH, RMP y EMB) cada día, seguida por 3 meses de tratamiento con INH y RMP, 2 o 3 veces por semana. Si se desarrolla resistencia a uno de estos fármacos, debe elegirse como reemplazo uno de los otros que aparecen en la lista. Los siguientes fármacos suelen considerarse sólo en casos de resistencia a fármacos de primera línea y cuando el personal médico experto está disponible para tratar los efectos tóxicos colaterales, en caso de que se presenten: ácido aminosalicílico (PAS), capreomicina, cicloserina, etionamida, pirazinamida, viomicina. *La pirazinamida puede causar daño hepático grave.*

B. Tuberculosis vesical

La tuberculosis vesical siempre es secundaria a tuberculosis renal o prostática; tiende a sanar con rapidez cuando se administra un tratamiento definitivo para la infección genitourinaria “primaria”. Las úlceras vesicales que no respondan a este régimen pueden requerir electrocoagulación transuretral. Instilaciones vesicales de 0.2% de monoxicloroseno también pueden estimular la curación.

En caso de que se desarrolle contractura extrema de la vejiga, tal vez sea necesario desviar la orina desde la vejiga o realizar cistoplastia de aumento con íleon o colon.

C. Tuberculosis del epidídimo

Este trastorno nunca produce una lesión aislada; la próstata siempre se ve afectada y, por lo general, también el riñón. Sólo en pocas ocasiones la infección epididimaria entra en el testículo. El tratamiento es médico. Si después de meses de tratamiento existe un absceso o un seno que drena, lo indicado es la epididimectomía.

D. Tuberculosis de la próstata y las vesículas seminales

Aunque unos cuantos urólogos abogan por la extirpación de toda la próstata y las vesículas cuando se ven afectadas por tuberculosis, la opinión de la mayoría es que el solo tratamiento médico es lo indicado. El control puede realizarse mediante el cultivo de semen en busca de bacilos de la tuberculosis.

E. Medidas generales para todos los tipos

La nutrición óptima no es menos importante en el tratamiento de la tuberculosis de las vías genitourinarias que en el tratamiento de tuberculosis en cualquier otro lugar. Las medicaciones anticolinérgicas pueden ayudar con la irritabilidad de la vejiga.

F. Tratamiento de otras complicaciones

Por lo general, el absceso perinéfrico ocurre cuando el riñón está destruido, pero es raro. El absceso debe drenarse y la nefrectomía debe hacerse entonces o después para evitar el desarrollo de un seno que drena crónico. El tratamiento antimicrobiano prolongado es lo indicado. Si se desarrolla estenosis ureteral en el lado afectado, las dilataciones ureterales ofrecen una posibilidad de cura mejor de 50%. La vejiga con afectación grave puede causar incompetencia de la unión ureterovesical en el lado no afectado. No puede realizarse una ureteroneocistostomía en esa vejiga; es posible que se requiera alguna forma de desviación urinaria. Por ello, son necesarias las imágenes seriales y la evaluación de la función renal, aun con el tratamiento médico.

CANDIDIASIS

Candida albicans es un hongo levaduriforme que es un habitante normal de las vías respiratorias, el tubo gastrointestinal y la vagina. El uso intensivo de modernos y potentes antibióticos es adecuado para perturbar el equilibrio normal entre microorganismos normales y anormales, lo que permite que hongos como *Candida* abrumen un órgano que de otra manera estaría sano. Se ha probado que la vejiga y, en menor extensión, los riñones son vulnerables; se ha observado candidemia (cuadro 15.1).

Cuadro 15.1. Factores de riesgo para UTI micótica.

Sondas permanentes.
Antimicrobianos.
Diabetes mellitus.
Inmunidad afectada del huésped que incluye cáncer, esteroides, malnutrición.
Anormalidades de las vías genitourinarias.

UTI, infección de las vías urinarias.

Es probable que el paciente se presente con irritabilidad vesical o síntomas y signos de pielonefritis. Es posible que se excreten bolas de hongos de manera espontánea. El diagnóstico se hace al observar micelios o formas levaduriformes del hongo, bajo el microscopio, en una muestra de orina recolectada de manera apropiada. Es posible confirmar el diagnóstico mediante cultivo. Las urografías excretoras pueden mostrar defectos en los cálices y obstrucción ureteral (masas de hongos).

El tratamiento de candiduria en pacientes con sonda asintomáticos no suele ser útil. El fluconazol oral puede limpiar de manera temporal la funguria, pero suele recurrir pronto y puede hacerlo con especies de candida resistentes. La candidiasis vesical suele responder a la alcalinización de la orina con bicarbonato de sodio. Lo deseable es un pH urinario de 7.5; la dosis es regulada por el paciente, que verifica la orina con papel indicador. La candiduria debe tratarse en pacientes sintomáticos, con neutropenia renal, sometidos a trasplante o a procedimientos urológicos.

El retiro o cambio de sondas urológicas, endoprótesis o catéteres puede resultar benéfico. Se ha tenido éxito con el tratamiento con fluconazol (200 mg/día por 7 a 14 días) o con anfotericina B desoxicolada en dosis que varían de manera amplia (0.3 a 1.0 mg/kg al día por 1 a 7 días). Cuando no hay insuficiencia renal, la flucitosina oral (25 mg/kg una vez al día) puede resultar valiosa para erradicar candiduria en pacientes con infección urológica por especies de *Candida* diferentes de *albicans*.

ACTINOMICOSIS

La actinomicosis es una enfermedad granulomatosa crónica en que la fibrosis tiende a volverse marcada y en la cual las fístulas espontáneas son la regla. En raras ocasiones, la enfermedad afecta riñón, vejiga o testículo por invasión hematógena a partir de un sitio primario de infección. La piel del pene o el escroto puede verse afectada a través de una abrasión local. La vejiga también puede verse afectada por extensión directa, a partir de apéndice, intestino u oviducto.

▶ Etiología

Actinomyces israelii es el microorganismo causante.

▶ Datos clínicos

No hay nada que resulte muy patognomónico acerca de síntomas o signos en la actinomicosis. La afectación pélvica puede confundirse con cáncer. La aparición microscópica de los microorganismos, que son visibles como cuerpos amarillos denominados “gránulos de azufre”, establece el diagnóstico. Si se busca con persistencia, puede encontrarse en la secreción de los senos o en la orina. El diagnóstico definitivo se establece mediante cultivo.

En el aspecto urográfico, la lesión en el riñón puede parecer tuberculosis (cálices erosionados) o tumor (lesión que ocupa espacio).

Tratamiento

La penicilina G es el fármaco de elección. La dosis es 10 a 20 millones de unidades al día, por vía parenteral, durante 4 a 6 semanas, seguida de penicilina V oral por un periodo prolongado. Si se sospecha infección secundaria, se agrega una sulfonamida; la estreptomicina también es eficaz. Están indicados antibióticos de amplio espectro, si el microorganismo es resistente a la penicilina. El drenado quirúrgico del absceso o, mejor, la extirpación del órgano afectado suele ser lo indicado.

Pronóstico

La extirpación del órgano afectado (p. ej., riñón o testículo) puede resultar curativo de manera inmediata. El drenado de un absceso granulomatoso puede causar el desarrollo de un seno que drena de manera crónica. La quimioterapia resulta útil.

ESQUISTOSOMIASIS (BILARCIASIS)

La esquistosomiasis, causada por un esquistosoma, es una enfermedad de climas cálidos. En sus tres formas, afecta a casi 350 millones de personas. *Schistosoma mansoni* se distribuye con amplitud en África, América del Sur y Central, Pakistán e India; *Schistosoma japonicum* se encuentra en el Lejano Oriente; y *Schistosoma haematobium* (*Bilharzia haematobium*) está limitado a África (sobre todo a lo largo de su costa Norte), Arabia Saudita, Israel, Jordania, Líbano y Siria.

La esquistosomiasis está en aumento en las áreas endémicas debido a la construcción de sistemas de irrigación modernos que proporcionan condiciones favorables para el huésped intermedio, una víbora de agua dulce. Esta enfermedad afecta sobre todo al sistema urogenital, en especial vejiga, uréteres, vesículas seminales y, en menor medida, la uretra masculina y la próstata. Debido a la emigración de personas de áreas endémicas, la enfermedad se ve con frecuencia creciente en Europa y Estados Unidos. La infección con *S. mansoni* y *S. japonicum* afecta de manera primordial al colon.

Etiología

Los seres humanos se infectan cuando entran en contacto con agua infestada con larvas en canales, zanjas o campos de irrigación mientras nadan, se bañan o realizan tareas agrícolas. La larva con cola bifurcada, la cercaria, pierde sus colas mientras penetra bajo la piel. Se le denomina **esquistosomula**. Causa reacciones alérgicas en la piel que son más intensas en personas infectadas por primera vez. Estas esquistosomulas entran en la circulación general a través de los vasos linfáticos y las venas periféricas, y alcanza los pulmones. Si la infección es masiva, pueden causar neumonitis. Pasan por la circulación pulmonar, al lado izquierdo del corazón, y a la circulación general. Las esquistosomulas que alcanzan el plexo vesicoprostático de las venas sobreviven y maduran, mientras que los que van a otras áreas mueren.

Patogénesis

La esquistosomula adulta de *S. haematobium*, un trematodo digenético, vive en el plexo prostatovesical de las venas. El macho mide casi 10 × 1 mm; se dobla sobre sí mismo y lleva a la larga y delgada hembra de 20 × 0.25 mm en su “esquiste” o canal ginecofórico. En las vénulas periféricas más pequeñas, la hembra deja al macho y penetra de manera parcial en la vénula para depositar sus huevos en la capa subepitelial de las vísceras afectadas, por lo general en la forma de racimos que forman tubérculos. Los huevos sólo se ven de manera ocasional dentro de las vénulas; casi siempre se encuentran en los tejidos subepiteliales o intersticiales. La hembra regresa al macho, que la lleva a otras áreas para repetir el proceso.

Los huevos vivos, mediante un proceso de histolisis y ayudados por la contracción del músculo detrusor, penetran en el urotelio superior, pasan a la cavidad de la vejiga y salen expulsados con la orina. Si estos huevos alcanzan agua dulce, las larvas (miracidias ciliadas) salen de él, encuentran una víbora de agua dulce en la que penetran. Allí, forman esporoquistes que, al final, forman la cercaria, que deja a la víbora huésped y pasa al agua dulce para repetir su ciclo en el huésped humano.

Patología

Los huevos frescos producen una leve reacción tisular cuando dejan de prisa el huésped humano a través del urotelio. El contenido de los huevos atrapados en los tejidos y la muerte de los microorganismos causan una fuerte reacción local, con infiltración de células redondas, monocitos, eosinófilos y células gigantes que forman tubérculos, nódulos y pólipos. Estos son reemplazados más adelante por tejido fibroso que causa contracción de diferentes partes de la vejiga y estenosis del uréter. La fibrosis y los depósitos masivos de huevos en tejidos subepiteliales interfieren con la sangre irrigada al área y causan ulceraciones esquistosomatosas crónicas. La metaplasia epitelial es común, y el carcinoma epidermoide es una secuela frecuente. La infección secundaria de las vías urinarias es una complicación común y resulta difícil de superar. Los huevos muertos atrapados se impregnan con sales de calcio y forman hojas de capas calcificadas subepiteliales en uréter, vejiga y vesículas seminales.

Datos clínicos

A. Síntomas

Cuando las cercarias penetran la piel, causan reacciones alérgicas, con hiperemia cutánea y prurito que son más intensos en personas infectadas por primera vez. Durante la etapa de generalización o invasión, el paciente se queja de síntomas como malestar general, fatiga y laxitud, fiebre de bajo grado, sudoración excesiva, cefalea y dorsalgia. Cuando depositan los huevos en la pared vesical y empiezan a extruirse, los pacientes se quejan de hematuria terminal, un poco dolorosa que, en ocasiones, es profusa. Es posible que ésta siga siendo la única queja por mucho tiempo hasta que se presentan complicaciones, cuando los síntomas vesicales se vuelven exagerados y progresivos. Es probable que ocurran polaquiuria creciente, dolor suprapúbico y dorsalgia, uretralgia, hematuria profusa, piuria y necroturia, con infección secundaria, ulceración o cáncer. El dolor renal puede deberse a estenosis ureteral, reflujo vesicoureteral o cálculos secundarios que obstruyen el uréter. Fiebre, rigor, toxemia y uremia son manifestaciones de afectación renal.

B. Signos

En casos tempranos no complicados, no hay, en esencia, datos clínicos. Más adelante, puede encontrarse glande fibroso, con hoyuelos, esquistosomatoso; estenosis uretral o fístula; o masa fibrosa perineal. En el abdomen pueden percibirse una masa vesical suprapúbica o una inflamación renal. La exploración rectal puede revelar próstata fibrosa, vesícula seminal agrandada o base vesical engrosada.

C. Datos de laboratorio

Por lo general, el análisis de orina revela huevos vivos o con muerte terminal, sangre y células de pus, además de bacterias. Pueden verse células de carcinoma epidermoide. Por lo general, el hemograma muestra leucocitosis con eosinofilia y anemia normocítica hipocrómica. Las mediciones de creatinina sérica y nitrógeno ureico pueden mostrar algún grado de disfunción renal.

Se han usado varios métodos inmunológicos para confirmar el diagnóstico de esquistosomiasis. Los análisis inmunológicos positivos indican exposición previa, pero no si la esquistosomiasis está presente. Las cercarias, esquistosomulas, trematodos adultos y huevos pueden ser antigénicos. Sin embargo, los trematodos adultos adquieren antígenos del huésped en su tegumento, con lo que evaden las fuerzas inmunológicas del huésped. La producción de anticuerpos puede manifestarse como hipergammaglobulinemia.

D. Datos radiográficos

Una radiografía abdominal simple puede mostrar áreas grises en la fosa renal (riñón hidronefrótico hipertrófico) o en el área vesical (tumor grande). Las opacificaciones (cálculos) pueden observarse en riñón, uréter o vejiga. Puede observarse calcificación lineal en las paredes ureteral y vesical (figura 15.3). La calcificación punteada del uréter (ureteritis calcinosa) y una calcificación en panal de la vesícula seminal pueden ser obvias (figura 15.3).

Las urografías excretoras pueden mostrar función renal normal o disminuida y grados variables de dilatación de las vías urinarias superiores (figura 15.4). Entre estos cambios se incluyen hidronefrosis, uréteres dilatados y tortuosos, estenosis ureteral o una vejiga contraída y pequeña que tiene una capacidad de unos cuantos mililitros. Los defectos macroscópicos irregulares de la pared vesical pueden representar carcinoma (figura 15.4). La CT abdominal y pélvica está reemplazando a la urografía excretora como imagen inicial de elección en muchos centros.

La uretrografía retrógrada puede revelar una estenosis uretral esquistosomatosa. A menudo, las cistografías revelan reflujo vesicoureteral, sobre todo si la vejiga está contraída.

E. Exploración cistoscópica

La cistoscopia puede mostrar tubérculos de conglomerados frescos y grisáceos rodeados por un halo de hiperemia; tubérculos antiguos, calcificados y amarillentos; parches arenosos de membrana mucosa y una mucosa opaca, con aspecto de vidrio esmerilado y que carece del patrón vascular normal. Otras lesiones obvias son pólipos esquistosomatosos; úlceras crónicas en el domo que sangran cuando la vejiga está desinflada (úlceras supurantes); cálculos vesicales; lesiones cancerosas; orificios uretéricos estenosados o patulosos; y un trígono distorsionado, asimétrico. Todos son signos de infestación esquistosomatosa.

▶ Diagnóstico diferencial

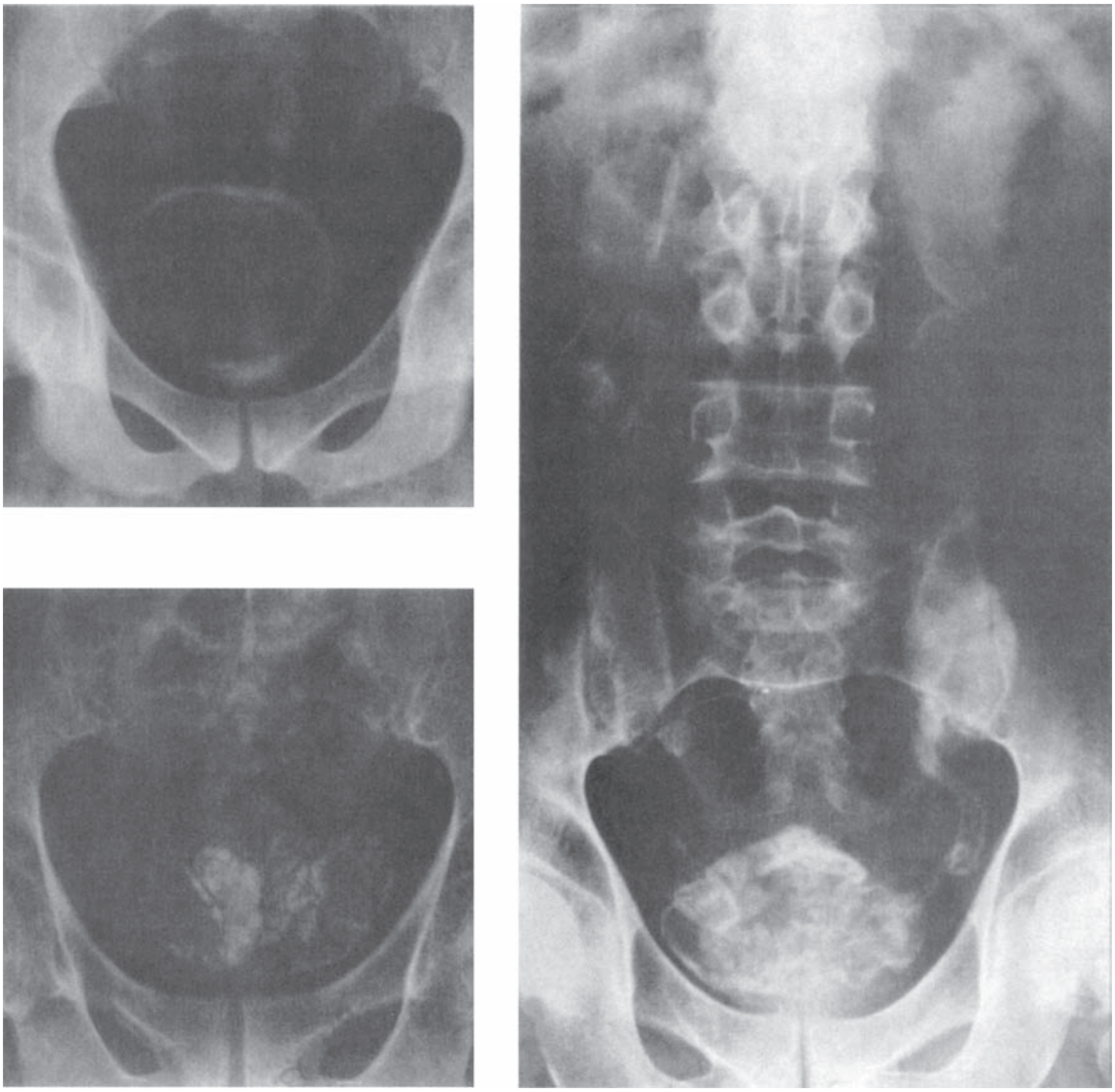
La cistitis esquistosomatosa es inconfundible en áreas endémicas. La presencia de huevos de esquistosomas en la orina, junto con datos radiográficos y cistoscópicos, suele confirmar el diagnóstico. La cistitis no específica suele responder a tratamiento médico, a menos que haya un factor de complicación. La cistitis tuberculosa puede imitar a la esquistisomatosa; la detección del bacilo de la tuberculosis, junto con la imagen radiográfica, es confirmatoria, pero la tuberculosis puede presentarse en una vejiga esquistisomatosa. Los carcinomas epidermoides de la vejiga son comunes. Se ven desde la segunda y tercera décadas de vida y son mucho más comunes en hombres que en mujeres.

▶ Tratamiento

A. Medidas médicas

Praziquantel, metrifonato y oxamniquina son los fármacos de elección para el tratamiento de esquistosomiasis. Estos fármacos no tienen los efectos secundarios serios relacionados con los fármacos más antiguos (como los antimoniales).

1. El praziquantel es único porque resulta efectivo contra todas las especies de esquistosomas humanos. Se administra por vía oral y es efectivo en adultos y niños. Pacientes en la etapa hepatoesplénica de esquistosomiasis avanzada toleran bien este fármaco. La dosis recomendada para todas las formas de esquistosomiasis es 20 mg/kg, tres veces en sólo un día.
2. El metrifonato también es un fármaco oral muy efectivo. Es el fármaco de elección para el tratamiento de infecciones por *S. haematobium* pero no es efectivo contra *S. mansoni* o *S. japonicum*. Para el tratamiento de infecciones por *S. haematobium*, la dosis es 7.5 a 10 mg/kg (600 mg como máximo) una vez, y luego repetido dos veces a intervalos de dos semanas.
3. La oxamniquina es un fármaco oral muy efectivo y es el de elección para el tratamiento de infecciones por *S. man-*



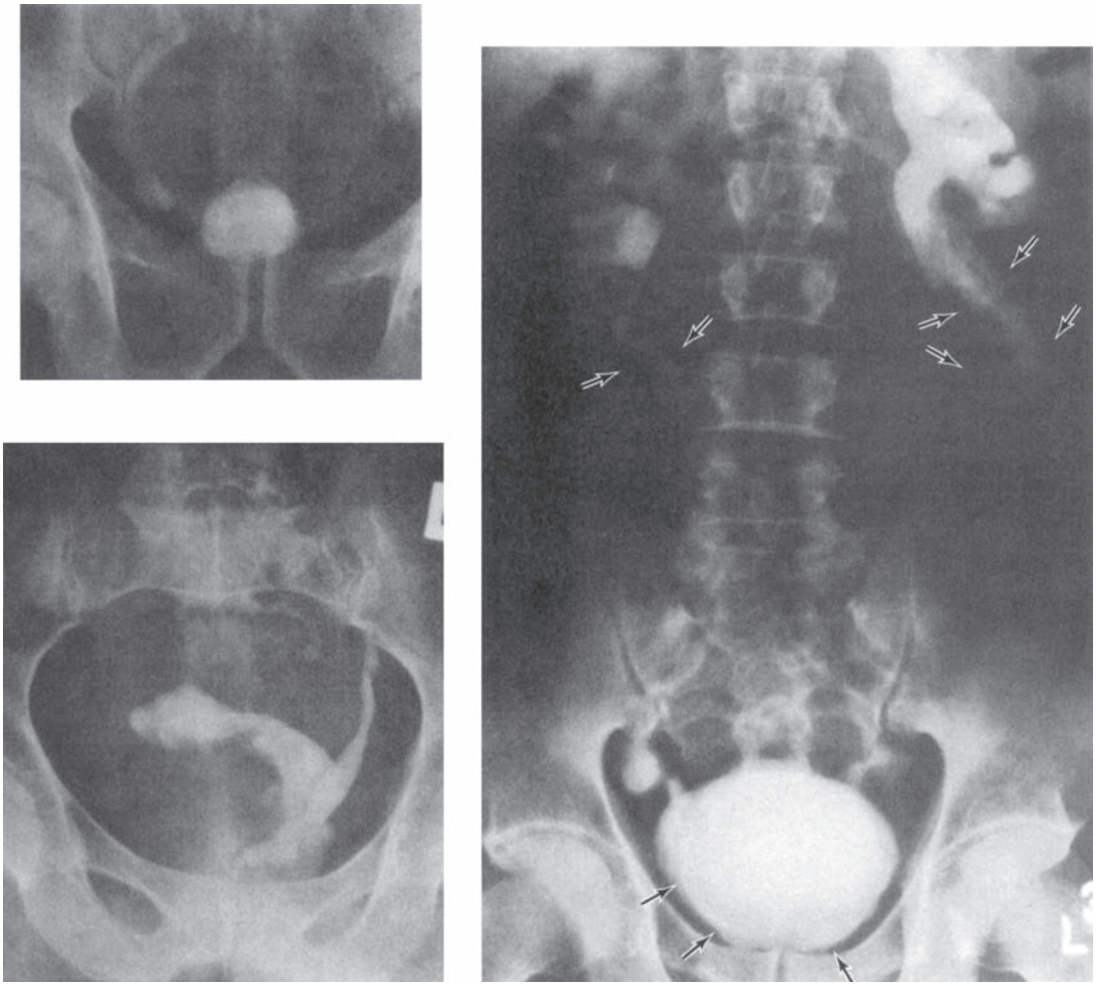
▲ **Figura 15.3.** Esquistosomiasis. Radiografías simples. ***Parte superior izquierda:*** calcificación extensa en la pared de la vejiga contraída. ***Derecha****:* calcificación extensa de la vejiga y ambos uréteres arriba de las pelvis renales. Los uréteres están dilatados y son tortuosos. ***Parte inferior izquierda:*** calcificación extensa de vesículas seminales y ampollas de los vasos.

soni. Es seguro y efectivo en la enfermedad avanzada. No es efectivo en infecciones por *S. haematobium* o *S. japonicum*. La dosis es 12 a 15 mg/kg administrados una vez; para niños < 30 kg, 20 mg/kg se administran en dos dosis divididas en 1 día, con un intervalo de 2 a 8 horas, entre dosis. Los índices de curación van de 70 a 95%.

4. El niridazol, un derivado del nitrotiazol, es efectivo en el tratamiento de infecciones por *S. mansoni* y *S. haematobium*. Puede probarse contra infecciones por *S. japonicum*. Se administra por vía oral y sólo debe administrarse una vez bajo supervisión cercana del médico. La dosis es 25 mg/kg (máximo, 1.5 g) al día en dos dosis divididas en 7 días. Entre los efectos secundarios se encuentran náusea, vómito, anorexia, cefalea, depresión de ondas T y supresión temporal de la espermatogénesis.

B. Medidas generales

Los antibióticos o los antisépticos urinarios son necesarios para superar o controlar la infección secundaria. El tratamiento de soporte en la forma de hierro, vitaminas y una dieta alta en calorías es lo indicado en casos seleccionados.



▲ **Figura 15.4.** Esquistosomiasis. ***Parte superior izquierda:*** urografía excretora que muestra una vejiga muy contraída. Uréter inferior derecho dilatado, tal vez secundario a reflujo vesicoureteral. ***Derecha:*** urografía excretora a 2 horas que muestra un riñón derecho muy normal. El uréter superior está distorsionado. Las *flechas* señalan a la pared calcificada. El uréter inferior es muy anormal. Los cálices y la pelvis del riñón izquierdo están dilatados, pero el riñón muestra atrofia secundaria a infección no específica. El uréter superior está dilatado y desplazado por elongación debida a obstrucción. Las *flechas* muestran calcificación. La calcificación lineal puede verse en la periferia de la mitad inferior de la pared vesical (*flechas*). ***Parte inferior izquierda:*** carcinoma epidermoide nodular de la vejiga. Uréter inferior izquierdo dilatado, tal vez secundario a obstrucción por tumor. La falta de visualización del uréter derecho es causada por oclusión completa.

C. Complicaciones

El tratamiento de las complicaciones de la esquistosomiasis en las vías genitourinarias impone exigencias a la habilidad del médico. Las estenosis ureterales yuxtavesicales requieren extirpación del segmento estenósico con ureteroneocistostomía. Si el uréter no tiene el largo suficiente para reimplante, puede modelarse un tubo de vejiga, volverse en sentido cefálico y anastomosarse al uréter. El reflujo vesicoureteral requiere una reparación quirúrgica adecuada. En caso de cuello vesical contraído, tal vez se necesite comisurotomía anterior transuretral o plastía Y-V suprapúbica.

Una úlcera vesical esquistesomatosa con “supuración” crónica necesita cistectomía parcial. A la vejiga contraída se le trata mediante enterocistoplastia (colocación de un segmento intestinal como parche en la vejiga). Este procedimiento, que aumenta de manera significativa la capacidad vesical, es muy efectivo para reducir la gravedad de los síntomas relacionados con la vejiga contraída. Es posible que desaparezca el reflujo vesicoureteral previo a la intervención.

La complicación más temida, el carcinoma epidermoide, requiere cistectomía radical con desviación urinaria, si la lesión es operable. Por desgracia, el diagnóstico tardío es común.

Pronóstico

Con el diagnóstico y el tratamiento tempranos, los casos leves e iniciales de esquistosomiasis pueden tratarse de manera efectiva, por lo general sin complicaciones. Por otra parte, las infecciones masivas repetidas socavan la función de las vías urinarias a una extensión tal que los pacientes enferman de manera crónica y pueden tener esperanzas de una vida corta.

En muchas áreas endémicas, se han hecho intentos por controlar la enfermedad mediante el tratamiento masivo de pacientes, educación apropiada, mecanización del agricultivo y varios métodos de erradicación o control de la población de víboras. Ninguno de estos esfuerzos ha mostrado una efectividad completa.

FILARIASIS

La filariasis es endémica en los países que bordean el Mediterráneo, el sur de China y Japón, las Indias Occidentales y las islas del Pacífico Sur, sobre todo Samoa. La infección limitada, como la vista en los soldados estadounidenses durante la Segunda Guerra Mundial, mostró una imagen clínica diferente de la vista en las reinfecciones frecuentes que suelen encontrarse entre la población nativa.

Etiología

Wuchereria bancrofti es un nemátodo parecido a una hebra de casi 0.5 cm o más de largo que vive en los vasos linfáticos humanos. En estos vasos, las hembras ceden microfilarias, que se encuentran en la sangre periférica, sobre todo por la noche. El huésped intermedio (por lo general, un mosquito) pica a una persona infectada y se infesta con microfilarias, que se desarrollan en larvas. Éstas, a su vez, se transfieren a otros seres humanos, en quienes alcanzan la madurez. Una vez que ocurre el apareamiento, se producen nuevas microfilarias. *Brugia malayi*, un nemátodo que causa filariasis en el sureste de Asia y las islas del Pacífico adyacentes, actúan de manera similar.

Patogénesis y patología

El nemátodo adulto en el huésped humano invade y obstruye los vasos linfáticos; esto lleva a linfangitis y linfadenitis. En casos a largo plazo, los vasos linfáticos se engrosan y se vuelven fibrosos; hay una marcada reacción reticuloendotelial.

Datos clínicos

A. Síntomas

En casos leves (pocas exposiciones), el paciente sufre linfadenitis recurrente y linfangitis con fiebre y malestar general. A menudo, ocurre inflamación de epidídimo, testículo, escroto y cordón espermático. Luego, estas estructuras se vuelven edematosas, pantanosas y, en ocasiones, dolorosas a la palpación. El hidrocele es común. En casos avanzados (muchas exposiciones), la obstrucción de los canales linfáticos mayores puede causar quiluria y elefantiasis.

B. Signos

Grados variables de elefantiasis indolora del escroto y las extremidades se desarrollan como obstrucción al avance de los vasos linfáticos. Es común la linfadenopatía.

C. Datos de laboratorio

La orina quilífera puede tener un aspecto normal, si están presentes cantidades mínimas de grasa, pero en un caso avanzado, o después de una comida grasosa, es lechosa. Al dejarse reposar, la orina forma capas: la superior es grasa, la intermedia es rosada y la inferior es clara. En presencia de quiluria, deben esperarse grandes cantidades de proteínas. Se encuentra hipoproteinemia, y se invierte la relación albúmina-globulina. Se encuentran leucocitos y eritrocitos.

La eosinofilia marcada es la regla en las primeras etapas. Las microfilarias pueden verse en la sangre, la que debe extraerse por la noche. El nemátodo adulto puede encontrarse mediante biopsia. Cuando no pueden encontrarse filarias, se consideran diagnósticas la combinación de titulación de hemaglutinación indirecta de 1/128 y una floculación de bentonita de 1/5.

D. Cistoscopia

Después de una comida con grasa abundante, la endoscopia para observar el eflujo de orina lechosa de los orificios ureterales permite diferenciar entre casos unilaterales y bilaterales.

E. Datos radiográficos

La urografía retrógrada y la linfangiografía pueden revelar las conexiones renolinfáticas en pacientes con quiluria.

Prevención

En áreas endémicas, los programas de abatimiento de mosquitos deben aplicarse de manera intensiva.

Tratamiento

A. Medidas específicas

La dietilcarbamazina, 0.5 a 2 g/kg durante 3 semanas, o el albendazol, 400 mg por vía oral, dos veces al día, son los tratamiento de elección. Es posible que se necesiten antibiótico para controlar la infección secundaria.

B. Medidas generales

El retiro pronto de pacientes recién infectados del área endémica siempre produce regresión de los síntomas y signos en casos tempranos.

C. Medidas quirúrgicas

La elefantiasis de los órganos genitales externos puede requerir escisión quirúrgica.

D. Tratamiento de la quiluria

Los casos leves no requieren tratamiento. La cura espontánea ocurre en 50% de los casos. Si se dificulta la nutrición, pueden sellarse los conductos linfáticos mediante la irrigación de la pelvis renal con 2% de solución de nitrato de plata. En caso de que esto falle, debe realizarse la descapsulación renal y la resección de los vasos linfáticos renales. Ahora, éstos pueden realizarse mediante laparoscopia con reducción de la morbididad.

Pronóstico

Si la exposición ha sido limitada, la resolución de la enfermedad es espontánea y el pronóstico es excelente. La reinfección frecuente puede llevar a elefantiasis del escroto o quiluria.

EQUINOCOCOSIS (HIDATIDOSIS)

La afectación de los órganos urogenitales por hidatidosis resulta rara en Estados Unidos. Es común en Australia, Nueva Zelanda, Sudamérica, África, Asia, el Medio Este y Europa. El ganado es el huésped intermedio. Los cánidos, en especial los perros, son los huéspedes finales.

Etiología

El céstodo adulto (*Echinococcus granulosus*) habita en los intestinos de animales carnívoros. Sus huevos se eliminan con las heces y pueden ser ingeridos por animales como borregos, reses, cerdos y, en ocasiones, seres humanos. Las larvas de estos huevos atraviesan la pared intestinal de los diversos anfitriones intermedios y se diseminan por todo el cuerpo. En seres humanos, la afectación principal es hepática, pero casi 3% de los seres humanos infectados desarrollan equinococosis del riñón.

En caso de que un quiste hepático se rompa en la cavidad peritoneal, las escoleces (cabezas del céstodo) pueden invadir de manera directa los tejidos retrovesicales, lo que lleva al desarrollo de quistes en esta área.

Datos clínicos

Si la hidatidosis renal es cerrada (carece de comunicación con la pelvis), tal vez no haya síntomas hasta que se encuentre una masa. Con la enfermedad comunicante, puede haber síntomas de cistitis, y puede presentarse cólico renal a medida que los quistes se expulsan del riñón. En las radiografías puede aparecer calcificación en la pared del quiste (figura 15.5), y las urografías a menudo revelan los cambios típicos de una lesión que ocupa espacio. La naturaleza quística de la lesión puede mostrarse en ecografías y CT. Es posible observar la calcificación de la pared del quiste. La gammagrafía o la angiografía también puede sugerir la presencia de un quiste. Los análisis serológicos que deben hacerse son inmunoelectroforesis y hemaglutinación indirecta. El procedimiento de Casoni intracutáneo no es confiable.

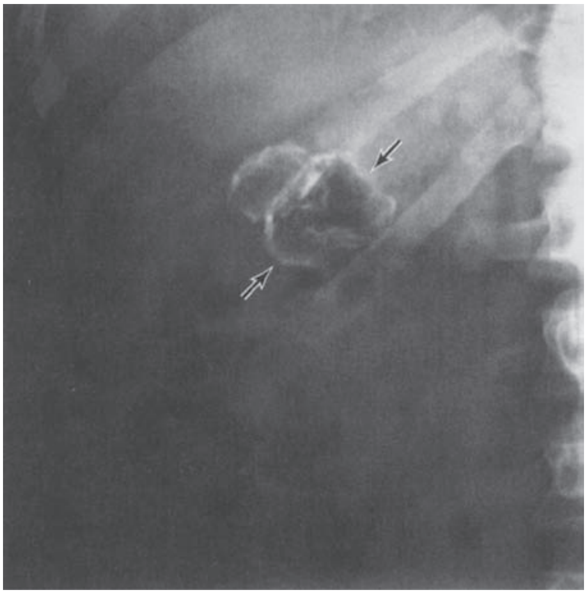


Figura 15.5. Hidatidosis, riñón derecho. La radiografía simple muestra dos quistes hidátidos calcificados.

Los quistes retroperitoneales (perivesicales) pueden causar síntomas de cistitis, o es posible que se desarrolle retención urinaria aguda secundaria a la presión. Tal vez la presencia de una masa suprapúbica sea el único dato. Puede romperse en la vejiga y causar hidatiduria, lo que establece el diagnóstico.

Tratamiento

La nefrectomía suele ser el tratamiento de elección para la hidatidosis renal. El tratamiento médico es albendazol, 400 mg, dos veces al día, o praziquantel, 40 mg/kg/día (antes de la cirugía). No es aconsejable la aspiración del quiste; puede ocurrir filtración o ruptura. Los quistes retroperitoneales se tratan mejor mediante marsupialización y curetaje.

Pronóstico

La equinococosis del riñón suele ser un buen pronóstico. El problema presentado por los quistes perivesicales es más preocupante. Después de la intervención quirúrgica, el drenado puede ser prolongado. También debe recordarse que suele estar presente la afectación de otros órganos, sobre todo el hígado.

BIBLIOGRAFÍA

Tuberculosis

Carl P, Stark L: Indications for surgical management of genitourinary tuberculosis. World J Surg 1997; 21:505.

Cek M *et al*.: EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. Eur Urol 2005; 48(3):353.

Chuang FR *et al.*: Extrapulmonary tuberculosis in chronic hemodialysis patients. Ren Fail 2003; 25:739.

Gokalp A *et al.*: Genito-urinary tuberculosis: A review of 83 cases. Br J Clin Pract 1990; 44:599.

Hamrick-Turner J *et al.*: Tuberculosis of the lower genitourinary tract: Findings on sonography and MR. (Letter.) AJR Am J Roentgenol 1992; 158:919.

Hemal AK *et al.*: Polymerase chain reaction in clinically suspected genitourinary tuberculosis: Comparison with intravenous urography, bladder biopsy, and urine acid fast bacilli culture. Urology 2000; 56:570.

Jung YY *et al.*: Genitourinary tuberculosis: Comprehensive cross-sectional imaging. AJR Am J Roentgenol 2005; 184(1):143.

Lenk S, Schroeder J: Genitourinary tuberculosis. Curr Opin Urol 2001;11:93.

Matos MJ *et al.*: Genitourinary tuberculosis. Eur J Radiol 2005; 55 (2):181.

Poulios C, Malovrouvas D: Progress in the approach of tuberculosis of the genitourinary tract: Remarks on a decade's experience over cases. Acta Urol Belg 1990; 58:101.

Queipo JA *et al.*: Mycobacterial infection in a series of 1261 renal transplant recipients. Clin Microbiol Infect 2003; 9:518.

Skoutelis A *et al.*: Serious complications of tuberculous epididymitis. Infection 2000; 28:193.

Tikkakoski T *et al.*: Tuberculosis of the lower genitourinary tract: Ultrasonography as an aid to diagnosis and treatment. J Clin Ultrasound 1993; 21:269.

Valentini AL *et al.*: Diagnostic imaging of genitourinary tuberculosis. Rays 1998; 23:126.

Candidiasis

Pappas PG *et al.*: Guidelines for treatment of Candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38:165–167.

Priestley CJ *et al.*: What is normal vaginal flora? Genitourin Med 1997; 73:23.

Rivera L *et al.*: Morphotypes of *Candida albicans* and their associations with underlying diseases and source of samples. New Microbiol 1996; 19:335.

Rodgers CA, Beardall AJ: Recurrent vulvovaginal candidiasis: Why does it occur? Int J STD AIDS 1999; 10:435.

Sobel JD *et al.*: Candiduria: A randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. Clin Infect Dis 2000; 30:19–24.

Wise GJ *et al.*: Fungal infections of the genitourinary system: Manifestations, diagnosis, and treatment. Urol Clin North Am 1999; 26:701.

Woolley PD, Higgins SP: Comparison of clotrimazole, fluconazole and itraconazole in vaginal candidiasis. Br J Clin Pract 1995; 49:65.

Actinomicosis

Jani AN *et al.*: Disseminated actinomycosis presenting as a testicular mass: A case report. J Urol 1990; 143:1012.

Lee YC *et al.*: Computed tomography guided core needle biopsy diagnosis of pelvic actinomycosis. Gynecol Oncol 2000; 79:318.

Lippes J: Pelvic actinomycosis: A review and preliminary look at prevalence. Am J Obstet Gynecol 1999; 180(Pt 1):265.

Smego RA Jr *et al.*: Actinomycosis. Clin Infect Dis 1998; 26:1255.

Esquistosomiasis (bilarciasis)

Badawi AF *et al.*: Role of schistosomiasis in human bladder cancer: Evidence of association, aetiological factors, and basic mechanisms of carcinogenesis. Eur J Cancer Prev 1995; 4:45.

Bichler KH *et al.*: Shistosomiasis: A critical review. Curr Opin Urol 2001; 11:97.

Engels D *et al.*: The global epidemiological situation of shistosomiasis and new approaches to control and research. Acta Trop 2002; 82:139.

Ghoneim MA: Bilharziasis of the genitourinary tract. BJU Int 2002; 89(Suppl 1):22.

Hardin BM *et al.*: Urinary tract shistosomiasis J Urol 2010;184 (5):22136–22137.

Helling-Giese G *et al.*: Schistosomiasis in women: Manifestations in the upper reproductive tract. Acta Trop 1996; 62:225.

Mostafa MH *et al.*: Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. Clin Microbiol Rev 1999; 12:97.

Naude JH: Reconstructive urology in the tropical and developing world: A personal perspective. BJU Int 2002; 89(Suppl 1):31.

Shokeir AA: Renal transplantation: The impact of schistosomiasis. BJU Int 2001; 88:915.

Stock JA *et al.*: Urinary schistosomiasis in childhood. Urology 1994; 44:305.

Filariasis

De Vries CR: The role of the urologist in the treatment and elimination of lymphatic filariasis worldwide. BJU Int 2002;89(Suppl 1): 37.

Kehinde EO *et al.*: Parasites of urological importance. Urol Int 2008; 81(1):1-13.

Kohli V *et al.*: Filarial chyluria. Indian Pediatr 1994; 31:451.

Pool MO *et al.*: Bilateral excision of perinephric fat and fascia (Gerota's fasciectomy) in the treatment of intractable chyluria. J Urol 1991; 146:1374.

Punekar SV *et al.*: Surgical disconnection of lymphorenal communication for chyluria: A 15-year experience. Br J Urol 1997; 80:858.

Taylor MJ, Hoerauf A: A new approach to the treatment of filariasis. Curr Opin Infect Dis 2001; 14:727.

Yagi S *et al.*: Endoscopic treatment of refractory filarial chyluria: A preliminary report. J Urol 1998; 159:1615.

Zhang X *et al.*: Renal pedicle lymphatic disconnection for chyluria via retroperitoneoscopy and open surgery: Report of 53 cases with follow-up. J Urol 2005; 174:1828.

Oncocercosis

Kumate J: Infectious diseases in the 21st century. Arch Med Res 1997; 28:155.

Ottesen EA: Immune responsiveness and the pathogenesis of human onchocerciasis. J Infect Dis 1995; 171:659.

Van Laethem Y, Lopes C: Treatment of onchocerciasis. Drugs 1996; 52:861.

Equinococosis (hidatidosis)

Cagatay G *et al.*: Isolated renal hydatidosis: Experience with 20 cases. J Urol 2003; 169:186.

Cirenei A: Histopathology, clinical findings and treatment of renal hydatidosis. Ann Ital Chir 1997; 68:275.

Migaleddu V *et al.*: Imaging of renal hydatid cysts. AJR Am J Roentgenol 1997; 169:1339.

Pasaoglu E *et al.*: Hydatid cysts of the kidney, seminal vesicle and gluteus muscle. Australas Radiol 1997; 41:297.

Ranzini AC *et al.*: Ultrasonographic diagnosis of pelvic echinococcosis: Case report and review of the literature. J Ultrasound Med 2002; 21:207.

Yeniyol CO *et al.*: Primary cyst hydatid of adrenal: A case report. Int Urol Nephrol 2000; 32:227.

16

Enfermedades de transmisión sexual

John N. Krieger, MD

El estudio común de las enfermedades de transmisión sexual (STD) considera los agentes causantes, con énfasis en las diferentes clases, géneros, especies y características microbiológicas. Esto se amolda a la mayor parte de los currículos de las escuelas de medicina, porque los agentes causantes abarcan el espectro completo de la microbiología médica (virus, bacterias, protozoarios, ectoparásitos, etc.). Este método clásico a menudo presenta dificultades en la práctica clínica, donde muchos tipos diferentes de agentes deben tomarse en consideración para el diagnóstico diferencial de cada paciente.

En este capítulo se aplica un método muy selectivo y práctico. Debido a que los pacientes se presentan con síntomas y signos que pueden ser causados por patógenos de diferentes clases microbiológicas, se pone énfasis en el diagnóstico y tratamiento de síndromes clínicos, en contraste con la enseñanza tradicional (cuadro 16.1). Este es un tema importante, en el que se desarrolla considerable investigación activa y se publica una gran cantidad de literatura. Se destacan los tratamientos más importantes que se encuentran en la urología: uretritis, epididimitis, úlceras genitales, verrugas genitales, además de un breve estudio de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

URETRITIS Y CERVICITIS

Uretritis en hombres

Definición. La uretritis, o inflamación uretral, es causada con frecuencia por infección.

Presentación clínica. De manera característica, los pacientes se quejan de secreción uretral y disuria. A la exploración, la secreción puede ser purulenta o mucopurulenta. Las infecciones asintomáticas son comunes (CDCP, 2006; McCormack y Rein, 2000). Los patógenos más importantes son bacterias, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*.

Análisis de laboratorio. Los análisis se recomiendan para documentar una enfermedad específica, porque ambas infecciones se deben reportar a los departamentos de salud, y porque un diagnóstico específico puede mejorar el cumplimiento y la notificación a los colaboradores (CDCP, 2006). El algoritmo de diagnóstico tradicional incluye la exploración bajo el microscopio de tinciones de Gram uretrales en busca de diplococos intracelulares gramnegativos y cultivo de *N. gonorrhoeae.* Nuevos análisis de amplificación de ácido nucleico han resultado exactos para la detección de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* en la primera orina de la mañana, en poblaciones de alto riesgo (CDCP, 2006; Gaydos, *et al.*, 2009; McCormack y Rein, 2000). Si no se dispone de análisis diagnóstico, debe tratarse a los pacientes de manera empírica para ambas infecciones (CDCP, 2006).

Complicaciones. Algunas de las complicaciones de la uretritis en hombres son epididimitis (consúltese más adelante), infección gonocócica diseminada y síndrome de Reiter (CDCP, 2006; McCormack y Rein, 2000). Entre las complicaciones de la uretritis en parejas sexuales femeninas se encuentran enfermedad inflamatoria pélvica, embarazo ectópico e infertilidad (CDCP, 2006; Mead, 2000). Algunas complicaciones en niños son neumonía neonatal y oftalmia neonatal (CDCP, 2006).

A. Etiología

Infecciones gonocócica y clamídica. La gonorrea se diagnostica cuando se detecta *N. gonorrhoeae* mediante tinción de Gram, cultivo o análisis de ampliación de ácido nucleico. La uretritis no gonocócica (NGU) se diagnostica cuando no se pueden definir microorganismos intracelulares gramnegativos en la exploración microscópica o mediante análisis diagnóstico. *C. trachomatis*, la causa infecciosa más común causa de NGU, es responsable de 23 a 55% de los casos en series reportadas, pero la proporción de casos es mucho más baja en práctica urológica. La prevalencia de infección por clamidia difiere por grupo de edad, con prevalencia menor entre hombres de edad avanzada. Además, la proporción de NGU causada por *C. trachomatis* ha ido declinando. La documentación de NGU por clamidia es importante porque este diagnóstico apoya la referencia, la evaluación y el tratamiento de la pareja (CDCP, 2006; Krieger, 2000; McCormack y Rein, 2000).

Otras causas infecciosas. Se desconoce la etiología de la mayor parte de los casos de NGU. Los micoplasmas genitales, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* y, tal vez, *Mycoplasma hominis*, intervienen en 20 a 30% de los casos en algunas series (Bradshaw, *et al.*, 2006; Gaydos, *et al*, 2009; Ross *et al.*, 2009; Stamm, *et al.*, 2007). Los análisis para

Cuadro 16.1. Síndromes de enfermedades de transmisión sexual (STD).[a]

Uretritis y cervicitis[b]	Infección gonocócica Uretriris no gonocócica Infección clamídica Cervicitis mucopurulenta
Epididimitis[b]	
Úlceras genitales[b]	Virus del herpes simple genital Sífilis Chancroide Linfogranuloma venéreo Granuloma inguinal (donovanosis)
Infecciones por virus del papiloma humano (HPV)[b]	Verrugas genitales HPV genital subclínico
Infección por HIV[b]	
Secreción vaginal	Tricomoniasis Candidiasis vulvovaginal Vaginosis bacteriana
Enfermedad inflamatoria pélvica	
Infecciones ectoparasíticas	Pubis pediculoso Sarna
STD prevenibles mediante vacunación	Hepatitis A Hepatitis B
Proctitis, proctocolitis y enteritis	
Agresión sexual y STD	

[a] De acuerdo con: Centers for Disease Control and Prevention: 2006 Sexually transmitted disease treatment guidelines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006:51(No RR-11):1–100.

[b] Considerado en este capítulo.

diagnóstico específico de estos microorganismos no se indican de manera rutinaria. *Trichomonas vaginalis*, un parásito protozoario, y el virus del herpes simple (HSV) también pueden causar NGU (Gaydos, *et al.*, 2009; Hobbs, *et al.*, 2006; Martin, 2008). El análisis y tratamiento para estos microorganismos deben considerarse en situaciones donde NGU no responde al tratamiento (CDCP, 2006; McCormack y Rein, 2000; Shahmanesh, *et al.*, 2009).

B. Documentación de uretritis

Es importante documentar la presencia de uretritis porque algunos pacientes tienen síntomas en ausencia de inflamación. La uretritis puede documentarse mediante la presencia de cualesquiera de los siguientes signos clínicos: secreción uretral mucopurulenta a la exploración física, ≥ 5 leucocitos por campo microscópico de inmersión en aceite de las secreciones uretrales en tinción de Gram, un análisis positivo de esterasa leucocitaria en la primera orina de la mañana o ≥ 10 leucocitos por campo microscópico de gran aumento de la primera orina de la mañana (CDCP, 2006; McCormack y Rein, 2000). La tinción de Gram es el análisis diagnóstico preferido para la documentación de uretritis y para la evaluación de la presencia o ausencia de infección gonocócica, porque es rápida, muy sensible y específica.

Si no se cumple ninguno de los criterios para uretritis, debe demorarse el tratamiento. Es necesario hacer análisis al paciente de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* y se le debe dar seguimiento de cerca en el caso de un resultado de análisis positivo.

Sólo se recomienda el tratamiento empírico de síntomas sin documentar la presencia de uretritis si el paciente está en riesgo elevado de infección y es improbable que regrese para seguimiento. El tratamiento empírico debe ser apropiado para infección gonocócica y clamídica. Debe referirse a las parejas sexuales para evaluación y tratamiento apropiados.

C. Tratamiento de infecciones gonocócicas

Epidemiología. Hay un estimado de 600 000 nuevas infecciones gonocócicas al año en Estados Unidos. En hombres, la mayor parte de las infecciones causa síntomas que hacen que el paciente busque tratamiento de inmediato para prevenir secuelas serias. Sin embargo, tal vez esto no se haga con la rapidez suficiente para evitar la transmisión de la infección a parejas sexuales. En contraste, muchas infecciones gonocócicas (y también clamídicas) en mujeres no causan síntomas reconocibles, hasta que la paciente se presenta con complicaciones, como enfermedad inflamatoria pélvica (Mead, 2000). Este tipo de enfermedad sintomática y asintomática produce cicatrización tubárica, índices mayores de embarazo ectópico e infertilidad.

Tratamiento dual para infecciones gonocócicas y clamídicas. El tratamiento dual se recomienda para la infección gonocócica y clamídica porque a menudo los pacientes suelen coinfectarse con ambos patógenos (CDCP, 2006; CDCP, 2007; McCormack y Rein, 2000). Se ha reportado *N. gonorrhoeae* resistente a quinolonas en muchas áreas geográficas, y estas infecciones se están dispersando en gran medida en partes de Asia (Ghanem, *et al.*, 2005; Pérez-Losada, *et al.*, 2007; Rahman, *et al.*, 2002).

Resistencia antimicrobiana. La creciente resistencia antimicrobiana ha llevado a cambios sustanciales en las directrices del tratamiento de la gonorrea (CDCP, 2007). Las fluoroquinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino o levofloxacino) fueron los fármacos usados con mayor frecuencia para el tratamiento de gonorrea debido a su elevada eficacia, gran disponibilidad y conveniencia como tratamiento de una sola dosis, oral. Por desgracia, esta práctica llevó a creciente resistencia a la fluoroquinolona en *N. gonorrhoeae*. Desde 2000, ya no se recomiendan las quinolonas para el tratamiento de pacientes que adquirieron sus infecciones en Asia, las islas del Pacífico o Hawai. El aumento progresivo en la resistencia llevó a la extensión de estas recomendaciones a pacientes en California en 2002, y a tratamiento de gonorrea en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres en cualquier lugar de Estados Unidos, en 2004. Los aumentos recientes en la prevalencia de *N. gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas en todo Estados Unidos llevó a las conclusión de que ya no pueden recomendarse para tratamiento de infecciones gonocócicas en cualquier lugar de Estados Unidos. Por tanto, sólo se recomienda aún una clase de fármacos, las cefalosporinas, y están disponibles para el tratamiento de gonorrea (CDCP, 2007). Entre las cefalosporinas recomendadas, sólo la cefixima está disponible en formulación oral. La espectinomicina, 2 g, en una sola dosis, se considera un régimen alterno efectivo. Pero este fármaco ya no está disponible en Estados Unidos. Esto significa que sólo hay un tratamiento oral disponible recomendado para gonorrea en dicho país.

Regímenes recomendados. En el cuadro 16.2 se presenta un resumen de los regímenes de tratamiento recomendados para infecciones gonocócicas no complicadas, estos tratamientos curan de manera confiable ≥ 97% de las infecciones (CDCP, 2006; CDCP, 2007). Las infecciones faríngeas son las más difíciles de tratar, y pocos regímenes curan de manera confiable > 90% de las infecciones. A los pacientes que no pueden tolerar las cefalosporinas se les debe tratar con espectinomicina (2 g, como una sola dosis intramuscular). Sin embargo, este régimen es sólo 52% efectivo para infecciones faríngeas.

Los cultivos de rutina para probar la curación ya no están indicados en pacientes tratados con los regímenes recomendados. Estos pacientes deben referir a sus parejas sexuales para evaluación y tratamiento. Sin embargo, debe volverse a evaluar a los pacientes si sus síntomas persisten después del tratamiento. Debe evaluarse la susceptibilidad antimicrobiana de cualquier gonococo que persista. Las infecciones identificadas después del tratamiento suelen ser reinfecciones, más que fallas del tratamiento. La inflamación persistente puede ser causada por *C. trachomatis* u otros microorganismos.

Cuadro 16.2. Uretritis, cervicitis e infecciones relacionadas: tratamiento recomendado.[a]

Infecciones gonocócicas

Infecciones no complicadas uretral, cervical y rectal

Cefixima, 400 mg como una sola dosis oral; o ceftriaxona, 125 mg como una sola dosis IM; más azitromicina, 1 g como una sola dosis oral; o doxiciclina, 100 mg orales, dos veces, al día durante 7 días.

Infecciones faríngeas no complicadas[a]

Ceftriaxona, 125 mg, como una sola dosis IM, más azitromicina, 1 g como una sola dosis oral; o doxiciclina, 100 mg orales dos veces al día por 7 días.

Uretritis no gonocócica (infecciones clamídicas)

Azitromicina, 1 g como una sola dosis oral; o doxiciclina, 100 mg orales, dos veces al día, durante 7 días.

Uretritis recurrente y persistente

Metronidazol, 2 g como una sola dosis oral, más base de eritromicina, 500 mg orales, cuatro veces al día, durante 7 días; o eritromicina etilsuccinato, 800 mg orales, cuatro veces, al día durante 7 días.

[a] De acuerdo con: Centers for Disease Control and Prevention: 2002 Sexually transmitted disease treatment guidelines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:1; y Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006;51(No RR-11)1-100.

Complicaciones. Unos cuantos pacientes tienen complicaciones como infección gonocócica diseminada, perihepatitis, meningitis o endocarditis. Estas infecciones son resultado de bacteremia gonocócica. La infección gonocócica diseminada a menudo causa lesiones dérmicas petequiales o pustulares, artralgias asimétricas, tenosinovitis o artritis séptica. En ocasiones, pacientes que tienen perihepatitis y unos cuantos pacientes tienen endocarditis o meningitis. Las cepas de *N. gonorrhoeae* que causan infección diseminada tienden a causar inflamación mínima del aparato genital. El tratamiento recomendado es ceftriaxona (1 g intramuscular o intravenoso cada 24 horas para infección diseminada o 1 g intravenoso cada 12 horas para meningitis o endocarditis).

D. Tratamiento de uretritis no gonocócica

El tratamiento debe iniciarse lo antes posible después del diagnóstico (cuadro 16.2). Los regímenes de una dosis única son preferidas porque estos tratamientos ofrecen las ventajas de cumplimiento mejorado y tratamiento con observación directa (CDCP, 2006). Los tratamientos recomendados emplean azitromicina o doxiciclina. Entre las opciones para pacientes alérgicos o que no pueden tolerar fármacos se incluye un curso de 7 días de eritromicina u ofloxacino. El seguimiento de rutina y el análisis repetido ya no se recomiendan para pacientes que toman los regímenes recomendados. Sin embargo, los pacientes deben regresar para una nueva evaluación si los síntomas persisten o recurren después de completar el tratamiento. La presencia de síntomas por sí sola, sin documentación de signos o datos de laboratorio de inflamación, no basta para un nuevo tratamiento. Los pacientes deben referir a sus parejas sexuales para evaluación y tratamiento apropiados.

E. Tratamiento de uretritis recurrente y persistente

Los signos objetivos de uretritis deben documentarse antes de prescribir un curso repetido de tratamiento empírico (CDCP, 2006; McCormack y Rein, 2000). Debe tratarse de nuevo a hombres con uretritis persistente o recurrente con el régimen inicial, si no cumplen con el tratamiento o si se les volvió a exponer a una pareja sexual no tratada. Otros pacientes deben tener una preparación microscópica seca y cultivo uretral para *T. vaginalis*. En el caso de pacientes que cumplieron con el régimen inicial y que no experimentaron reexposición, debe usarse el régimen del cuadro 16.2. Esto proporciona tratamiento para *T. vaginalis* y micoplasmas vaginales.

Cervicitis mucopurulenta en mujeres

Datos clínicos. La cervicitis mucopurulenta mantiene muchos paralelos con la uretritis en hombres (CDCP, 2006; McCormack y Rein, 2000; Mead, 2000). De manera característica, los pacientes presentan exudado endocervical purulento o mucopurulento visible en el conducto endocervical o en una muestra de exudado endocervical. También es común el sangrado endocervical que se induce con facilidad, al igual que en una cantidad creciente de células polimorfonucleares en las secreciones endocervicales con tinción de Gram. Los pacientes pueden presentarse con secreción vaginal anormal o sangrado vaginal anormal, por ejemplo, después de relaciones sexuales, pero muchos son asintomáticos.

Diagnóstico y tratamiento. Como en el caso de la uretritis en hombres, *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* son las causas infecciosas más importantes de cervicitis mucopurulenta. Sin embargo, ninguno de estos patógenos puede identificarse en muchas mujeres. El tratamiento debe guiarse por los resultados del análisis de infección gonocócica y clamídica, a menos que se considere que es poco probable que el paciente regrese para seguimiento. En estos casos, debe administrarse un tratamiento empírico para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*.

EPIDIDIMITIS

Definición y clasificación. La epididimitis es un síndrome clínico caracterizado por dolor, edema e inflamación epididimaria. De manera arbitraria, los síndromes de epididimitis se han clasificado como agudos, si los síntomas han estado presentes por menos de 6 semanas, o crónicos, si han estado presentes por 3 meses o más. Algunos expertos sugieren que la epididimitis crónica puede subdividirse en categorías adicionales a partir de su etiología en epididimitis crónica inflamatoria, epididimitis crónica obstructiva y epididimalgia crónica (Nickel, *et al.*, 2002).

Etiología. La epididimitis es causada por patógenos de transmisión sexual o por microorganismos que causan infección de las vías urinarias (CDCP, 2006; Krieger, 2000). Entre los hombres con actividad sexual y menores de 35 años de edad, la mayor parte de los casos de epididimitis son causados por patógenos de transmisión sexual, sobre todo *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae.* La epididimitis también puede deberse a *Escherichia coli* entre hombres que son las parejas activas durante relaciones anales. Por lo general, la epididimitis transmitida por vía sexual se relaciona con uretritis, que suele ser asintomática. Los pacientes con epididimitis transmitida por vía sexual sin complicaciones no requieren evaluación completa en busca de anomalías anatómicas.

La mayor parte de los casos de epididimitis en hombres mayores de 35 años de edad está relacionada con infección de las vías urinarias. Los patógenos más comunes son las bacterias entéricas gramnegativas. La epididimitis relacionada con infección urinaria es más común entre hombres que presentan anormalidades anatómicas o que son sometidos de manera reciente a instrumentación de las vías urinarias. Por tanto, la evaluación de la anatomía de las vías genitourinarias está indicada para hombres con epididimitis relacionada con infección de las vías urinarias.

Presentación clínica y diagnóstico. La epididimitis suele relacionarse con dolor continuo o a la palpación hemiescrotal unilateral. Resultan característicos, el hidrocele inflamatorio y la inflamación palpable del epidídimo. Las recomendaciones diagnósticas son exudado con tinción de Gram para evaluación de uretritis y presunta identificación de infección gonocócica, análisis diagnóstico de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, tinción de Gram y urocultivo, serología en busca de sífilis y análisis de HIV (si es probable la epididimitis de transmisión sexual).

Tratamiento. El tratamiento externo es apropiado para la mayoría de los pacientes con epididimitis. La hospitalización debe considerarse cuando dolor fuerte sugiere otros diagnósticos, como torsión, infarto o absceso testiculares; cuando los pacientes presentan fiebre; o cuando no es probable el cumplimiento con los regímenes medicamentosos (CDCP, 2006; Krieger, 2000). En el cuadro 16-3 se presenta un resumen de los regímenes antimicrobianos empíricos. Medidas coadyuvantes incluyen reposo en cama, elevación escrotal y analgésicos hasta que cedan la fiebre y la inflamación local.

Cuadro 16.3. Epididimitis: regímenes de tratamiento recomendados.[a]

Infección gonocócica o clamídica probable
    Ceftriaxona, 250 mg en una sola dosis IM, más doxicilina, 100 mg orales, dos veces al día, durante 10 días.
Infección entérica probable
    Ofloxacino, 300 mg orales, dos veces al día, por 10 días,
    o levofloxacino, 500 mg orales, una vez al día, durante 10 días.

[a] De acuerdo con: Centers for Disease Control and Prevention: 2002 Sexually transmitted disease treatment guidelines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:1; y Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006;51(No RR-11)1-100.

Se recomienda el seguimiento de rutina. Si no se tiene respuesta en 3 días se requiere reevaluación del diagnóstico y el tratamiento. La inflamación y el dolor a la palpación que persisten después de completar el tratamiento antimicrobiano deben reevaluarse para considerar otros diagnósticos posibles. Entre estos trastornos se incluyen tumor testicular, absceso, infarto, tuberculosis, epididimitis micótica o trastornos vasculares colagenosos (Cho, *et al.*, 2003; De Vries, *et al.*, 2001; Giannopoulos, *et al.*, 2001; Gul, *et al.*, 2009; Krieger, 2000; Yu-Hung Lai, *et al.*, 2009). Los pacientes infectados con HIV y epididimitis deben recibir el mismo tratamiento inicial que los hombres sin infección por HIV. Sin embargo, las infecciones micóticas, las micobacterias atípicas y otras infecciones oportunistas son más probables en pacientes sin inmunodepresión.

ÚLCERAS GENITALES

Etiología. En Estados Unidos, el herpes genital (HSV) es la causa más común de úlceras. Otras consideraciones importantes son sífilis y chancroide. En contraste, linfogranuloma venéreo (LGV) y granuloma inguinal (donovanosis) son causas poco comunes de úlceras genitales en ese país. Cada una de estas STD ulcerativas está relacionada con un aumento de 2 a 5 veces en el riesgo de transmisión de HIV.

Análisis diagnóstico. El diagnóstico basado tan sólo en los antecedentes y los hallazgos físicos suele ser inexacto (CDCP, 2006). Los pacientes pueden estar infectados con más de un agente al mismo tiempo. De manera ideal, la evaluación de pacientes con úlceras genitales debe incluir el análisis en busca de las causas más comunes: HSV, sífilis y chancroide. Estos análisis incluyen un cultivo o un análisis de antígeno de HSV, una exploración de campo oscuro o un análisis inmunofluorescente directo para *Treponema pallidum* (sífilis) y un cultivo de *Haemophilus ducreyi* (chancroide). En el futuro, es posible que se comercialicen pruebas de detección molecular mejoradas para estos microorganismos (Suntoke, *et al.*, 2009). Después de la evaluación diagnóstica completa, 25% de los pacientes con úlceras genitales no tiene un diagnóstico confirmado por el laboratorio. El análisis de HIV también debe recomendarse para pacientes que padecen úlceras genitales (consúltese más adelante).

A menudo, debe tratarse a los pacientes antes de que se tengan los resultados del análisis. En esta situación, se recomienda el tratamiento para sífilis y chancroide.

Infección por virus del herpes simple genital

Presentación clínica. El HSV genital es una infección vírica incurable y recurrente. Las lesiones genitales características empiezan como pápulas o vesículas dolorosas. A menudo, las lesiones genitales han evolucionado a pústulas y úlceras cuando se atiende al paciente en el consultorio.

Infección primaria por HSV. Con herpes genital primario, las lesiones ulcerativas persisten durante 4 a 15 días, hasta la formación de costra, la reepitelización, o ambas. Dolor, prurito, secreción vaginal o uretral y adenopatía inguinal con dolor a la palpación son los síntomas locales predominantes. La infección por HSV primaria está relacionada con una frecuencia elevada y una larga duración de síntomas sistémicos y locales. Son comunes fiebre, cefalea, malestar general y mialgias. Los síntomas clínicos de dolor e irritación de lesiones genitales aumentan de manera gradual, a lo largo de los primeros 6 a 7 días, alcanzan la máxima intensidad entre los días 7 y 11 de la enfermedad, y luego ceden de manera gradual para la segunda o tercera semanas.

Infección recurrente por HSV. En contraste con los primeros episodios, la infección recurrente por HSV está caracterizada por síntomas, signos y sitios anatómicos localizados en la región genital. Los síntomas locales, como dolor y prurito, son leves comparados con los síntomas de la infección inicial, y la duración del episodio usual que va de 8 a 12 días o menos.

Etiología. Dos serotipos de HSV causan úlceras genitales, HSV-1 y HSV-2. Ambos virus infectan el aparato genital. Los estudios sugieren que 5 a 30% de los casos del primer episodio de infección genital por HSV son causadas por HSV-1. Sin embargo, las recurrencias de infección por HSV-1 son menos probables que las debidas a HSV-2. Por tanto, los casos de HSV-2 se acumulan en la población de pacientes con lesiones genitales recurrentes. La tipificación de la cepa infecciosa tiene importancia para el pronóstico y resulta útil para la consulta del paciente. Sin embargo, casi ninguna de las pruebas de anticuerpos comerciales es lo bastante exacta para distinguir infección por HSV-1 y por HSV-2. En el futuro debe disponerse de mejores análisis.

Epidemiología. Los estudios serológicos sugieren que 45 millones de personas en Estados Unidos están infectadas con HSV-2 genital. La mayor parte de las infecciones son leves o no se les reconoce. Por tanto, la mayoría de las personas infectadas por HIV no reciben este diagnóstico. Estas personas asintomáticas o con síntomas leves albergan el virus de manera intermitente en sus aparatos genitales y pueden infectar a sus parejas sexuales. Es más probable que el primer episodio de infecciones genitales por HSV cause síntomas a que los causen las infecciones recurrentes. Casos ocasionales son lo bastante graves como para requerir hospitalización por complicaciones como infección diseminada, neumonitis, hepatitis, meningitis o encefalitis.

Tratamiento. El tratamiento antivírico sistémico produce un control parcial de síntomas y signos de infección genital por HSV. El tratamiento no cura la infección ni cambia la frecuencia o la gravedad de la recurrencia después de la discontinuación del tratamiento. Se ha comprobado que tres fármacos antivíricos son benéficos en ensayos clínicos aleatorizados: aciclovir, valaciclovir y famciclovir (cuadro 16.4). El tratamiento tópico con aciclovir es mucho menos efectivo que el sistémico.

Episodios iniciales de HSV. Los pacientes con primeros episodios clínicos de HSV genital deben recibir tratamiento antivírico para acelerar la curación de las lesiones genitales y acortar la duración de hospedaje de virus. Los pacientes también deben recibir consulta acerca de los antecedentes naturales del herpes genital, los riesgos de transmisión sexual y perinatal, y los métodos para reducir la transmisión. Los pacientes con enfermedad grave deben recibir tratamiento intravenoso con aciclovir.

Episodios recurrentes de HSV. La mayoría de las personas con primeros episodios clínicos de HSV-2 genital experimenta episodios recurrentes. El tratamiento puede acortar la duración de las lesiones y reducir la recurrencia. Por tanto, muchos pacientes pueden obtener beneficios con el tratamiento antivírico, y debe estudiarse esta opción. Hay dos métodos para el tratamiento antivírico de HSV recurrente: tratamiento episódico y supresor diario. El primero es benéfico para muchos pacientes con recurrencias ocasionales. Este tratamiento se empieza durante el prodromo o primer día de lesiones. Por tanto, los pacientes que reciben tratamiento episódico deben recibir la medicación o la prescripción para que puedan iniciar el tratamiento al primer síntoma o signo de lesiones. Por tradición, se han recomendado 5 días de tratamiento para HSV recurrente (cuadro 16.4), pero datos recientes sugieren que cursos más cortos (3 días) pueden tener la misma efectividad (Corey, *et al*, 2004; Wald, *et al.*, 2002; Wald, *et al.*, 2006).

Tratamiento diario. El tratamiento supresor diario es útil para pacientes que experimentan recurrencias frecuentes (seis o más al año). El tratamiento reduce la frecuencia de recurrencias en > 75%. Se ha demostrado que este tratamiento es seguro y efectivo hasta por 6 años con aciclovir y hasta por 1 año con valaciclovir y famciclovir. Al parecer, el tratamiento diario no está relacionado con resistencia de fármacos para HSV con significancia clínica. Después de 1 año, debe tomarse en cuenta la descontinuación del tratamiento, porque la frecuencia de las recurrencias a menudo se reduce con el tiempo.

Sífilis

Presentación clínica. La sífilis puede ser un tema más profundo y oscuro en todas las enfermedades infecciosas. Esta enfermedad compleja es causada por *T. pallidum*, una espiroqueta, y mantiene un papel especial en la historia de la

Cuadro 16.4. Úlceras genitales: regímenes de tratamiento recomendados.[a]

Herpes genital
- Primer episodio
  - Aciclovir, 400 mg orales, tres veces al día, durante 7 a 10 días; o aciclovir, 200 mg orales, cinco veces al día, durante 7 a 10 días; o famciclovir, 250 mg orales, tres veces al día, durante 7 a 10 días; o valaciclovir, 1 g oral, dos veces al día, durante 7 a 10 días.
- Enfermedad grave
  - Aciclovir, 5 a 10 mg/kg de peso corporal IV cada 8 horas, durante 2 a 7 días, o hasta la resolución clínica.

Episodios recurrentes
- Recurrencias episódicas
  - Aciclovir, 400 mg orales, tres veces al día, durante 5 días; o aciclovir, 200 mg orales, cinco veces al día, durante 5 días; o aciclovir, 800 mg orales, dos veces al día, durante 5 días; o famciclovir, 125 mg orales, dos veces al día, durante 5 días; o valaciclovir, 500 mg orales, dos veces al día, durante 3 a 5 días; o valaciclovir, 1 g oral, una vez al día, durante 5 días.
- Tratamiento supresor diario
  - Aciclovir, 400 mg orales, dos veces al día; o famciclovir, 250 mg orales, dos veces al día; o valaciclovir, 250 mg orales, dos veces al día; o valaciclovir, 500 mg orales, dos veces al día; o valaciclovir, 1 g oral, una vez al día.

Sífilis
- Primaria y secundaria
  - Bencilpenicilina G, 2.4 millones de unidades IM como una sola dosis.
- Terciaria (excepto neurosífilis)
  - Bencilpenicilina G, 2.4 millones de unidades IM a la semana durante 3 semanas.
- Neurosífilis
  - Penicilina cristalina acuosa G, 3 a 4 millones de unidades IV cada 4 horas, durante 10 a 14 días; o penicilina procaína, 2.4 millones de unidades IM al día durante 10 a 14 días, más probenecida, 500 mg orales, cuatro veces al día, durante 10 a 14 días
- Sífilis latente
  - Temprana
    - Bencilpenicilina G, 2.4 millones de unidades IM como una sola dosis.
  - Tardía o de duración desconocida
    - Bencilpenicilina G, 2.4 millones de unidades IM a la semana durante 3 semanas.

Chancroide
- Azitromicina, 1 g como una sola dosis oral; o ceftriaxona, 250 mg como una sola dosis IM; o ciprofloxacino, 500 mg orales, dos veces al día, durante 3 días; o eritromicina base, 500 mg orales, cuatro veces al día, durante 7 días.

Granuloma inguinal
- Trimetoprima-sulfametoxazol, 1 tableta de dosis doble oral, dos veces al día, por un mínimo de tres semanas; o doxiciclina, 100 mg orales, dos veces al día, por un mínimo de 3 semanas

Linfogranuloma venéreo
- Doxiciclina, 100 mg orales, dos veces al día, durante 21 días.

[a] De acuerdo con: Centers for Disease Control and Prevention: 2002 Sexually transmitted disease treatment guidelines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:1; y Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006; 51(No. RR-11):1-100.

medicina como "el gran impostor" y "el gran imitador". Sir William Osler, en 1897, dijo: "Se sabe que hay sífilis en todas sus manifestaciones y relaciones, y en todas las cosas clínicas que se le agreguen a usted".

La sífilis es una enfermedad sistémica. Los pacientes pueden buscar tratamiento para síntomas de signos de infección primaria, secundaria o terciaria. La infección primaria está caracterizada por una úlcera, o chancro, en el sitio de la infección. Entre las manifestaciones secundarias se incluyen exantema, lesiones mucocutáneas y adenopatía. La infección terciaria puede presentarse con lesiones cardiacas, neurológicas, oftálmicas, auditivas o gomosas. Además, la sífilis puede diagnosticarse mediante análisis serológico de pacientes asintomáticos; a esto se le denomina sífilis latente. La sífilis latente adquirida dentro del año anterior se clasifica como sífilis latente temprana. Todos los demás casos de sífilis latente se clasifican como sífilis latente tardía o de duración desconocida.

La transmisión sexual de sífilis sólo ocurre cuando las lesiones mucocutáneas están presentes. Estas manifestaciones son poco comunes después del primer año de la infección en pacientes no tratados. Sin embargo, a todos los individuos expuestos a una persona con sífilis se les debe evaluar desde el aspecto clínico y mediante análisis serológico.

Diagnóstico. El diagnóstico definitivo de sífilis temprana se hace mediante la exploración de campo oscuro o análisis de anticuerpos inmunofluorescentes directos de exudados de lesión, debido a que es posible que los anticuerpos no estén presentes. El diagnóstico presuntivo depende del análisis serológico. Entre los análisis serológicos se encuentran los que no son treponémicos, como los análisis de Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) y reagina plasmática rápida (RPR), y los que sí son treponémicos, como el análisis de absorción de anticuerpos fluorescentes de treponemas (FTA-ABS) y el ensayo de microaglutinación para anticuerpos de *T. pallidum* (MHA-TP). El uso de un solo tipo de análisis serológico se considera insuficiente para el diagnóstico. Las pruebas no treponémicas falsas positivas ocurren con varios trastornos médicos. Los análisis no treponémicos se correlacionan con actividad de la enfermedad, con resultados de reportes cuantitativos. En general, un aumento de cuatro veces en la titulación se considera significativo. La mayoría de los pacientes con análisis treponémicos reactivos siguen siendo reactivos de por vida. Las titulaciones de análisis treponémicos se correlacionan mal con la actividad de la enfermedad. Por tanto, es necesario combinar de los análisis treponémicos y no treponémicos para el tratamiento del paciente.

El importante avance durante la última década ha llevado a la secuenciación de todo el genoma de *T. pallidum* y a la correlación de las actividades funcionales con esta información genética (Matejkova, *et al.*, 2008; Radolf y Desrosiers, 2009). Desde una perspectiva epidemiológica, la verdadera novedad es que la erradicación de la sífilis de Estados Unidos (CDCP, 2004) y el mundo (Rompalo, 2001) se ha establecido como un importante objetivo de salud pública, aunque este objetivo puede resultar difícil de alcanzar debido a los elevados índices de infección en ciertas poblaciones en riesgo (a los que se denomina "grupos centrales").

Tratamiento. Durante más de 40 años, la penicilina ha sido el tratamiento de elección para la sífilis (cuadro 16–4). Los pacientes alérgicos a la penicilina deben recibir un curso de 2 semanas de doxiciclina (100 mg orales, dos veces al día) o tetraciclina (500 mg orales, cuatro veces al día). El tratamiento produce curación de lesiones locales y evita la transmisión sexual y las secuelas tardías. Debe someterse a los pacientes con sífilis a análisis de infección por HIV. En áreas con alta prevalencia de HIV, este análisis debe repetirse después de 3 meses, si el análisis inicial es negativo. Debe someterse a los pacientes con sífilis y síntomas o signos de enfermedad oftálmica a una exploración con lámpara de hendidura y a quienes presentan síntomas o signos de enfermedad neurológica debe hacerse una evaluación del líquido cefalorraquídeo. Las fallas del tratamiento ocurren con cualquier régimen. Por tanto, el análisis serológico debe repetirse 6 y 12 meses después del tratamiento inicial.

Chancroide

Etiología y presentación clínica. El chancroide es una enfermedad ulcerativa aguda, relacionada con adenopatía inguinal ("bubo"). *H. ducreyi*, un bacilo facultativo gramnegativo, es el causante. La infección es endémica en partes de Estados Unidos y la enfermedad también ocurre en brotes. Se estima que 10% de los pacientes con chancroide están coinfectados con *T. pallidum* o HSV. Cada una de estas infecciones ulcerativas está relacionada con un mayor índice de transmisión de HIV.

Diagnóstico. Con un diagnóstico definitivo de chancroide se requiere identificación de la bacteria causante, *H. ducreyi*, en medios de cultivo especializados que suelen no estar disponibles. Además, estos medios tienen una sensibilidad estimada < 80%. En la práctica, un diagnóstico probable de chancroide puede basarse en lo siguiente: el paciente tiene una úlcera genital dolorosa; no hay evidencia de *T. pallidum* mediante exploración de cuerpo oscuro o análisis serológico de sífilis negativo por lo menos 7 días antes del inicio de las úlceras; un análisis de HSV es negativo; y el aspecto clínico es típico. La combinación de una úlcera genital dolorosa y adenopatía inguinal dolorosa a la palpación sugiere el diagnóstico de chancroide. Por desgracia, este aspecto clínico característico ocurre sólo en una tercera parte de los casos. Sin embargo, la combinación de una úlcera genital dolorosa y una adenopatía inguinal supurante se considera casi patognomónica. La combinación de un modelo humano de infección con nuevos métodos moleculares ha producido una mejor comprensión de los genes de *H. ducreyi* y los factores de virulencia (Janowicz, *et al.*, 2009; Labandeira-Rey, *et al*, 2009; Suntoke, *et al.*, 2009).

Tratamiento. En el cuadro 16.4 se presenta un resumen de los regímenes antimicrobianos recomendados. El tratamiento apropiado de chancroide cura la infección, resuelve síntomas y evita la transmisión. El tratamiento adecuado lleva a la resolución importante de úlceras y síntomas. Sin embargo, la cicatrización puede continuar en casos extensos a pesar del tratamiento adecuado. Es posible que los pacientes sin circuncisión infectados por HIV respondan menos al tratamiento. El análisis de HIV y sífilis se recomienda al momento del diagnóstico y una vez más después de 3 meses, si los resultados del análisis inicial de sífilis o HIV fueron negativos.

La evaluación de seguimiento se recomienda después de 3 a 7 días. Si hay una mejora mínima o no clínica, debe considerarse otro diagnóstico o la posibilidad de coinfección con otra STD. Unas cuantas cepas de *H. ducreyi* son resistentes a fármacos antimicrobianos. Las úlceras grandes o la linfadenopatía fluctuante pueden tardar más de 2 semanas en resolverse. En ocasiones, los pacientes requieren incisión y drenado o aspiración por aguja de ganglios inguinales fluctuantes.

Linfogranuloma venéreo

Etiología y presentación clínica. El LGV es causado por serovariantes invasoras de *C. trachomatis* (L1, L2 y L3). La enfermedad es una causa rara de úlceras genitales en Estados Unidos.

La linfadenopatía inguinal o femoral dolorosa a la palpación, o ambas, a menudo unilateral, es la presentación clínica característica en hombres heterosexuales. Las mujeres y los hombres homosexuales pueden presentarse con afectación inflamatoria de vasos linfáticos perirrectales y perianales, estenosis, fístulas o proctocolitis. Las úlceras genitales que remiten de manera espontánea han sanado por lo general cuando la mayoría de los pacientes busca atención médica. En la mayor parte de los casos, el diagnóstico se hace mediante análisis serológico más exclusión de otras causas de adenopatía inguinal o úlceras genitales.

Tratamiento. El tratamiento causa la cura microbiológica y evita la consiguiente destrucción de tejido (cuadro 16.4). Se prefiere la doxiciclina. La eritromicina y la acitromicina son opciones. El tratamiento prolongado, por un mínimo de 3 semanas, es necesario con cada uno de estos fármacos. Sin embargo, la reacción del tejido y la cicatrización pueden avanzar después del tratamiento efectivo. La adenopatía inguinal, conocida como "bubos", puede requerir aspiración por aguja a través de piel intacta, o incisión y drenado, para evitar ulceraciones inguinales o femorales. Debe darse seguimiento a los pacientes hasta que se resuelvan los síntomas y signos clínicos.

Granuloma inguinal (donovanosis)

Etiología y epidemiología. El granuloma inguinal es causado por *Calymmatobacterium granulomatis*, un bacilo intracelular gramnegativo que tiene muchas similitudes con especies de *Klebsiella* (O'Farrell, 2002; O'Farrell, *et al.*, 2008). Esta infección es rara en Estados Unidos. El granuloma inguinal es una causa importante de úlceras genitales en países tropicales y en desarrollo, sobre todo India, Papúa-Nueva Guinea, Australia central y el Sur de África.

Presentación clínica. En el aspecto clínico, el granuloma inguinal se presenta con úlceras genitales indoloras, progresivas. Las lesiones genitales son muy vasculares, con aspecto de "carne roja". Los pacientes apenas tienen adenopatía inguinal. El microorganismo causante no puede cultivarse en medios microbiológicos estándar. El diagnóstico requiere visualización de cuerpos de Donovan con tinción oscura en preparaciones aplastadas de tejido o en muestras de biopsia. Los análisis diagnósticos moleculares deben estar disponibles en el futuro cercano (Behets, *et al.*, 1999; O'Farrell, *et al.*, 2008). Es posible que se desarrollen infecciones bacterianas secundarias en las lesiones. Además, puede ocurrir la coinfección con otras STD.

Tratamiento. El tratamiento efectivo detiene la destrucción progresiva de tejido (cuadro 16.4). Se recomienda trimetoprima–sulfametoxazol o doxiciclina. Los fármacos alternos son ciprofloxacino o eritromicina. La azitromicina también parece promisoria (O'Farrell, 2002). La duración prolongada del tratamiento suele ser necesaria para facilitar la granulación y la reepitelización de las úlceras. Es necesario volver a evaluar a los pacientes después de los primeros días de tratamiento. Debe considerarse la adición de un aminoglucósido, como la gentamicina, si las lesiones no han respondido. El tratamiento debe continuarse hasta que hayan sanado todas las lesiones. La recidiva puede ocurrir 6 a 18 meses después del tratamiento inicial efectivo.

Verrugas genitales

Etiología. Las verrugas genitales se deben a infección por el virus del papiloma humano (HPV). De los más de 80 genotipos de HPV, más de 20 infectan el aparato genital. La mayor parte de estas infecciones genitales por HPV son asintomáticas, subclínicas o no reconocidas. Dependiendo de su tamaño y localización anatómica las verrugas externas visibles pueden ser dolorosas, frágiles, pruríticas, o las tres. La mayor parte de las verrugas genitales visibles son causadas por tipos 6 u 11 de HPV. Estos tipos de HPV también pueden causar verrugas exofíticas en el cuello uterino y dentro de la vagina, la uretra y el ano. Los tipos 6 y 11 de HPV sólo están un poco relacionados con el desarrollo de carcinoma epidermoide invasor de los órganos genitales externos.

Los tipos 16, 18, 31, 33 y 35 de HPV son poco comunes en verrugas genitales externas, visibles. Estos tipos de HPV están relacionados con displasia cervical, además de carcinoma epidermoide vaginal, anal y cervical. Los tipos 16, 18, 31, 33 y 35 de HPV también están relacionados con lesiones neoplásicas intraepiteliales de los órganos genitales externos, carcinoma *in situ*, papulosis de Bowen, eritroplasia de Queyrat y enfermedad de Bowen. Los pacientes con verrugas genitales externas pueden infectarse al mismo tiempo con varios tipos de HPV.

Diagnóstico. Con mayor frecuencia, el diagnóstico de verrugas genitales puede hacerse mediante inspección. El diagnóstico puede confirmarse mediante biopsia, si es necesario, aunque la biopsia es pocas veces necesaria para diagnóstico. La biopsia está indicada si el diagnóstico es incierto; si las lesiones no responden al tratamiento estándar; si la enfermedad empeora durante el tratamiento; si el paciente tiene inmunodepresión; o si las verrugas están pigmentadas, induradas, fijas o ulceradas. El uso de rutina de análisis de ácido nucleico de HPV específico de tipo no está indicado para diagnóstico o tratamiento de verrugas genitales visibles (CDCP, 2006).

Tratamiento. En el caso de verrugas genitales visible, el objetivo principal del tratamiento es la eliminación de las lesiones sintomáticas. El tratamiento puede inducir periodos libres de verrugas en la mayoría de los pacientes. Las verrugas genitales suelen ser asintomáticas, y las lesiones clínicas pueden resolverse de manera espontánea. En la actualidad, no hay datos que indiquen que el tratamiento disponible puede erradicar la infección por HPV o cambiar la historia natural de la infección. En teoría, la eliminación de las verrugas exofíticas puede reducir la capacidad de infección, pero no hay evidencia de que el tratamiento cambie el riesgo de desarrollo de lesiones displásicas o cancerosas en el paciente o las parejas sexuales.

Las decisiones de tratamiento deben estar guiadas por la experiencia del proveedor y las preferencias del paciente. Ninguno de los tratamientos recomendados es superior o ideal para todos los casos. Los tratamientos actuales pueden considerarse como aplicados por el paciente o administrados por el proveedor (cuadro 16.5). La mayoría de los pacientes con verrugas visibles tienen lesiones que responden a la mayor parte de las modalidades de tratamiento. Muchos pacientes requieren un curso de tratamiento. En general, lesiones sobre superficies húmedas o en áreas intertriginosas responden mejor a tratamientos tópicos, como ácido tricloroacético, podofilina o imiquimod, que las verrugas en superficies más secas.

La podofilina es un fármaco antimicótico que destruye las verrugas. La mayoría de los pacientes experimenta dolor o irritación local después del tratamiento. Imiquimod es un realzador inmunitario con actividad tópica que estimula la producción de citocinas, seguida por inflamación local y resolución de verrugas (Cook y Brownell, 2008; Stefanaki, *et al.*, 2008). El uso efectivo de crioterapia requiere capacitación para evitar el exceso de tratamiento o la falta de tratamiento suficiente y malos resultados. El dolor es común después de la aplicación del nitrógeno líquido, seguido por necrosis de las verrugas. La resina de podofilina contiene varios compuestos antimitóticos. Diferentes preparaciones de resina tienen distintas concentraciones de componentes activos y de contaminantes. Aunque se recomiendan los ácidos tricloroacético y bicloracético, y se usan con amplitud, estos tratamientos están relacionados con varios posibles problemas. El ácido puede dispersarse con rapidez y aplicarse de manera excesiva, con daño a tejidos adyacentes. Estas soluciones

Cuadro 16.5. Verrugas genitales externas: regímenes de tratamiento recomendados.[a]

Aplicado por el paciente
Podofilox, 0.5%. solución de gel para lesiones, dos veces al día, durante 3 días, seguido por 4 días sin tratamiento; repetir todas las veces que sea necesario, hasta 4 ciclos; o imiquimod, 5%, crema para lesiones a la hora de dormir, 3 veces a la semana hasta por 16 semanas; lavar después de 6 a 10 horas.
Administrados por el proveedor
Crioterapia con nitrógeno líquido o criosonda; repetir las veces que sea necesario, cada 1 a 2 semanas; o resina de podofilina, 10 a 25% en tintura de benzoína; repetir cada semana, según sea necesario; o ácido tricloro/bicloracético, 80 a 90%; aplicar hasta que haga "escarcha" blanca; repetir cada semana, según sea necesario; o escisión quirúrgica (cirugía láser) o interferón entre la lesión.

[a] De acuerdo con: Centers for Disease Control and Prevention: 2002 Sexually transmitted disease treatment guidelines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:1; y Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006;51(No R-11):1-100.

deben aplicarse de manera esporádica y tiene que permitirse que sequen antes de que el paciente se ponga de pie. Si el paciente experimenta demasiada incomodidad, es posible neutralizar el ácido mediante el uso de jabón o bicarbonato de sodio. Datos recientes sugieren que debe cambiarse el método de tratamiento si un paciente no ha mejorado de manera sustancial después de tres tratamientos administrados por el proveedor, o si las verrugas no se resuelven por completo después de seis tratamientos.

La extirpación quirúrgica ofrece la ventaja de dejar al paciente libre de verrugas después de una sola visita. Varios métodos son posibles, incluidos escisión con tijeras tangenciales o por rasurado, curetaje, electrocirugía o cirugía láser. Todos estos métodos requieren anestesia local y consumen más tiempo y son más costosos que los métodos analizados en el párrafo anterior. Los métodos quirúrgicos son más útiles para pacientes que tienen una gran cantidad o un volumen considerable de verrugas genitales, si el diagnóstico es incierto, o si los pacientes no han respondido a otros tratamientos. Se debe prevenir a los pacientes que la cicatrización, hipopigmentación e hiperpigmentación son comunes después de tratamientos ablativos. En ocasiones, los pacientes tienen dolor crónico después de ese tratamiento.

La recurrencia de verrugas es común después de todos los tratamientos, y la mayor parte de las recurrencias ocurren en los primeros 3 meses. Debe aconsejarse a las mujeres la necesidad de estudios de detección citológicos cervicales. La revisión de las parejas sexuales es innecesaria para el tratamiento de verrugas genitales externas, porque el papel de la reinfección es, tal vez, mínimo. Sin embargo, las parejas sexuales de los pacientes con verrugas genitales pueden obtener beneficios de la evaluación para verrugas genitales y otras STD. La disponibilidad reciente de vacunas contra HPV muy efectivas, multivalentes, ofrece la oportunidad de la mejora sustancial de la epidemiología clínica en la infección por HPV al vacunar a los adolescentes antes del inicio de la actividad sexual (Koutsky, *et al.*, 2002; Munoz, *et al.*, 2009; Paavonen, *et al.*, 2009).

INFECCIÓN GENITAL SUBCLÍNICA POR HPV

La infección subclínica por HPV (sin verrugas genitales visibles) es más común que las lesiones genitales visibles. La mayor parte de los casos se diagnostican de manera inmediata, mediante citología cervical, colposcopia o biopsia de la piel genital, o mediante uso rutinario de humedecimiento con ácido acético y exploración con ampliación de áreas "acetoblancas". El consenso de la opinión de expertos es desalentar la exploración de rutina de "acetoblanqueamiento" (CDCP, 2006). Esta prueba tiene especificidad deficiente para infección por HPV. Además, las pruebas de acetoblanqueamiento tienen muchos resultados falsos positivos en poblaciones en bajo riesgo. El diagnóstico definitivo de la infección subclínica por HPV requiere detección de ácidos nucleico de HPV o proteínas de la cápside, pero estas pruebas no se recomiendan fuera de los entornos de investigación.

El tratamiento de la infección subclínica por HPV no se recomienda en ausencia de displasia. El diagnóstico suele ser cuestionable porque muchas de las pruebas diagnósticas (citología, acetoblanqueamiento, colposcopia) se correlacionan de manera deficiente con la detección de HPV, DNA o RNA. Más aún, no se ha comprobado que algún tratamiento erradique la infección. Se ha mostrado HPV en tejido de aspecto normal adyacente a áreas tratadas después de tratamiento quirúrgico agresivo.

INFECCIÓN POR HIV: DETECCIÓN, EVALUACIÓN INICIAL Y REFERENCIA

La infección por HIV tiene un amplio espectro clínico, que va de infección asintomática a sida. El índice de avance clínico es muy variable. Algunas personas avanzan de infección por HIV a sida en unos cuantos meses; otras permanecen asintomáticas durante décadas. En general, el tiempo medio para el paso de infección a sida es de casi 10 años. En esencia, los adultos con infección por HIV permanecen asintomáticos por periodos prolongados.

Sin embargo, la replicación vírica del HIV continúa durante todas las etapas de la infección, con aumentos sustanciales en la carga vírica durante las últimas etapas de la infección, acompañada por deterioro marcado en las funciones inmunitarias.

La creciente conciencia de los factores de riesgo para infección por HIV ha llevado al análisis creciente y al diagnóstico más temprano para muchos pacientes. Los factores de riesgo primarios para infección por HIV son contacto sexual con una persona infectada por HIV e intercambio de equipo de inyección de fármacos.

El diagnóstico temprano es importante porque el tratamiento puede hacer más lenta la declinación de la función inmunitaria (CDCP, 2006). Las personas infectadas por HIV con evidencia de disfunción inmunitaria están en riesgo de infecciones que podrían prevenirse. El tratamiento profiláctico puede reducir de manera sustancial el riesgo de neumonía (*Pneumocystis carinii* y bacteriana), encefalitis por toxoplasma y enfermedad micobacteriana (tuberculosis y complejo de *Mycobacterium avium*). El diagnóstico temprano también facilita la consulta de pacientes, que puede reducir la transmisión. Además, el diagnóstico temprano facilita la planeación para referencia al proveedor o la institución de atención a la salud con experiencia en el cuidado de personas infectadas por HIV.

▶ Análisis del HIV

El análisis diagnóstico del HIV debe ofrecerse a cualquier persona que esté en riesgo de infección, en especial quienes buscan evaluación de STD. En el procedimiento de análisis deben incluirse las consultas previa y posterior apropiadas y el consentimiento informado. Algunas entidades de Estados Unidos requieren documentación del consentimiento informado.

Por lo general, la infección por HIV se documenta empleando análisis de anticuerpos de HIV-1. Los anticuerpos de HIV se detectan en > 95% de las personas infectadas en los primeros 6 meses de la infección. En la mayor parte de los laboratorios, este es un procedimiento en dos etapas que empieza con un análisis de detección sensitivo, como un enzimoinmunoanálisis. Los resultados del análisis de detección reactivo se confirman entonces mediante un análisis complementario, como el de inmunotransferencia o un ensayo de inmunofluorescencia. Los pacientes con resultados positivos en los análisis de detección y confirmación están infectados por HIV. Estas personas infectadas pueden transmitir el HIV.

En Estados Unidos, casi todas las infecciones por HIV son causadas por HIV-1. En casos demasiado extremos se deben a un segundo virus, HIV-2. Por tanto, no se recomiendan los análisis clínicos de rutina para HIV-2. Las únicas indicaciones están en los centros de sangre o en personas que tienen factores de riesgo demográficos o de comportamiento específicos para HIV-2. Los factores de riesgo para estas personas son países donde el HIV-2 es endémico (África occidental, Angola, Mozambique, Francia y Portugal) o cuyas parejas sexuales vienen de áreas endémicas. La posibilidad de infección por HIV-2 también debe tomarse en cuenta en situaciones en que hay sospecha clínica de enfermedad por HIV en la ausencia de un análisis de anticuerpos del HIV-1 positivo.

Síndrome retrovírico agudo

Este síndrome ocurre en muchas personas, poco después de la infección por HIV, antes de que los análisis de anticuerpos sean positivos. El síndrome se caracteriza por síntomas y signos agudos, como fiebre, malestar general, linfadenopatía y prurito. La sospecha de síndrome retrovírico agudo debe indicar el análisis de ácido nucleico para detectar HIV. Nuevos datos sugieren que el inicio temprano del tratamiento durante este periodo puede llevar a una carga vírica de HIV más baja, la demora de complicaciones relacionadas con HIV y, tal vez, reconstitución inmunitaria.

Tratamiento inicial de la infección por HIV

Es aconsejable referir a las personas infectadas por HIV a un solo recurso clínico para cuidado completo (Centers for Disease Control and Prevention, 2006). Debido a la disponibilidad limitada de estas instalaciones, suele ser aconsejable iniciar la evaluación y proporcionar acceso a servicios psicosociales mientras se planea para referencia y continuación de cuidado médico. Por tanto, lo adecuado es una breve consideración del tratamiento inicial.

Es probable que la infección por HIV de diagnóstico reciente no se haya adquirido hace poco. Las personas con infección por HIV recién diagnosticada pueden encontrarse en cualesquiera de las etapas clínicas de la infección. Por tanto, es importante estar alerta para detectar los signos y síntomas que sugieren infección avanzada, como fiebre, pérdida de peso, diarrea, candidiasis oral, tos o disnea. Estos datos sugieren la necesidad de referencia urgente.

En situaciones que no son de urgencia, la evaluación recomendada de una persona con infección por HIV recién diagnosticada incluye antecedentes médicos detallados que destacan los antecedentes sexuales y de abuso de sustancias, STD previas y síntomas o diagnósticos específicos relacionados con HIV. La exploración física debe incluir una exploración pélvica en mujeres, con Papanicolaou y análisis de gonorrea e infección clamídica. El análisis sanguíneo recomendado incluye hemograma con cifra de plaquetas; perfil químico; análisis de anticuerpo de toxoplasma y marcadores de hepatitis viral; análisis sexológico de sífilis; y una cifra de linfocitos T CD4$^+$ (Centers for Disease Control and Prevention, 2006). Otras evaluaciones deben ser un análisis dérmico de tuberculina y radiografía torácica. Por último, deben tomarse provisiones para la evaluación y el tratamiento de las parejas sexuales y con quienes se comparte la inyección de fármacos.

HIV y circuncisión. Tres ensayos clínicos aleatorizados, bien conducidos, demostraron que la circuncisión en hombres adultos reduce los índices de infección por HIV en casi 60% en poblaciones heterosexuales en alto riesgo (Auvert, *et al.*, 2005; Bailey, *et al.*, 2007; Gray, *et al.*, 2007). Estos hallazgos son consistentes con datos epidemiológicos sustanciales del mundo en desarrollo y datos más limitados de Estados Unidos (Warner, *et al.*, 2009). Por fortuna, los procedimientos de circuncisión en adultos se hicieron bajo anestesia local con bajos índices de complicación (Auvert, *et al.*, 2005; Bailey, *et al.*, 2007; Gray, *et al.*, 2007; Krieger, *et al.*, 2007). Lo importante es que los datos prospectivos sugieren que no hubo efectos adversos en la función o en la satisfacción sexual (Kigozi, *et al.*, 2008; Krieger, *et al.*, 2008). Estos datos forman la base para la implementación de programas que promuevan la circuncisión masculina segura en poblaciones de alto riesgo (Nagelkerke, *et al.*, 2007). Este procedimiento urológico es uno entre muy pocas intervenciones públicas de salud que ofrecen promesas para reducir los índices de infección por HIV.

BIBLIOGRAFÍA

Auvert B *et al.*: Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: The ANRS 1265 Trial. PLoS Med 2005; 2:e298.

Bailey RC *et al.*: Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: A randomised controlled trial. Lancet 2007; 369:643-656.

Behets FM *et al.*: Chancroid, primary syphilis, genital herpes, and lymphogranuloma venereum in Antananarivo, Madagascar. J Infect Dis 1999; 180:1382-1385.

Bradshaw CS et al: Etiologies of nongonococcal urethritis: Bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. J Infect Dis 2006; 193:336-345.

Centers for Disease Control and Prevention. Congenital syphilis—United States, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53: 716-719.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006; 51(No. RR-11):1-100.

Centers for Disease Control and Prevention. Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: Fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56:332-336.

Cho YH *et al.*: Clinical features of patients with Behcet's disease and epididymitis. J Urol 2003; 170:1231-1233.

Cook K, Brownell I: Treatments for genital warts. J Drugs Dermatol 2008; 7:801-807.

Corey L *et al.*: Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. N Engl J Med 2004; 350:11-20.

de Vries M *et al.*: Polyarteritis nodosa presenting as an acute bilateral epididymitis. Arch Intern Med 2001; 161:1008.

Gaydos CA *et al.*: *Mycoplasma genitalium* compared to *Chlamydia*, Gonorrhea, and Trichomonas as an etiologic agent of urethritis in men attending STD clinics. Sex Transm Infect 2009; 85:438-440.

Ghanem KG *et al.*: Fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: The inevitable epidemic. Infect Dis Clin North Am 2005; 19: 351-365.

Giannopoulos A *et al.*: Epididymitis caused by *Candida glabrata*: A novel infection in diabetic patients? Diabetes Care 2001; 24: 2003-2004.

Gray RH *et al.*: Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: A randomised trial. Lancet 2007; 369:657-666.

Gul HC *et al.*: Epididymoorchitis due to *Brucella melitensis*: Review of 19 patients. Urol Int 2009; 82:158-161.

Hobbs MM *et al.*: Methods for detection of *Trichomonas vaginalis* in the male partners of infected women: Implications for control of trichomoniasis. J Clin Microbiol 2006; 44:3994-3999.

Janowicz DM *et al.*: Experimental infection of human volunteers with *Haemophilus ducreyi*: Fifteen years of clinical data and experience. J Infect Dis 2009; 199:1671-1679.

Kigozi G *et al.*: The effect of male circumcision on sexual satisfaction and function, results from a randomized trial of male circumcision for human immunodeficiency virus prevention, Rakai, Uganda. BJU Int 2008; 101:65-70.

Koutsky LA *et al.*: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002; 347:1645-1651.

Krieger JN: Prostatitis, epididymitis and orchitis. In: Mandell GL et al (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 15th ed, Vol. 1. Churchill-Livingstone, Philadelphia, 2000, pp. 1243-1251.

Krieger JN *et al.*: Adult male circumcision outcomes: Experience in a developing country setting. Urol Int 2007; 78:235-240.

Krieger JN *et al.*: Adult male circumcision: Effects on sexual function and sexual satisfaction in Kisumu, Kenya. J Sex Med 2008; 5: 2610-2622.

Labandeira-Rey M *et al.*: Inactivation of the *Haemophilus ducreyi* luxS gene affects the virulence of this pathogen in human subjects. J Infect Dis 2009; 200:409-416.

Martin DH: Nongonococcal urethritis: New views through the prism of modern molecular microbiology. Curr Infect Dis Rep 2008; 10: 128-132.

Matejkova P *et al.*: Complete genome sequence of *Treponema pallidum* ssp. pallidum strain SS14 determined with oligonucleotide arrays. BMC Microbiol 2008; 8:76.

McCormack WM, Rein M: Urethritis. In: Mandell GL *et al.* (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed, Vol. 1. Churchill-Livingstone, Philadelphia, 2000, pp. 1208-1218.

Mead PB: Infections of the female pelvis. In: Mandell GL et al (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed, Vol. 1. Churchill-Livingstone, Philadelphia, 2000, pp. 1235-1243.

Muñoz N *et al.*: Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: A randomised, double-blind trial. Lancet 2009; 373:1949-1957.

Nagelkerke NJ *et al.*: Modelling the public health impact of male circumcision for HIV prevention in high prevalence areas in Africa. BMC Infect Dis 2007; 7:16.

Nickel JC *et al.*: The patient with chronic epididymitis: Characterization of an enigmatic syndrome. J Urol 2002; 167:1701-1704.

O'Farrell N: Donovanosis. Sex Transm Infect 2002; 78:452-457.

O'Farrell N *et al.*: Genital ulcers and concomitant complaints in men attending a sexually transmitted infections clinic: Implications for sexually transmitted infections management. Sex Transm Dis 2008; 35:545-549.

Paavonen J *et al.*: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): Final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet 2009; 374(9686):301-314.

Pérez-Losada M *et al.*: Distinguishing importation from diversification of quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* by molecular evolutionary analysis. BMC Evol Biol 2007; 7:84.

Radolf JD, Desrosiers DC: *Treponema pallidum*, the stealth pathogen, changes, but how? Mol Microbiol 2009; 72:1081-1086.

Rahman M *et al.*: Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Bangladesh (1997 to 1999): Rapid shift to fluoroquinolone resistance. J Clin Microbiol 2002; 40:2037-2040.

Rompalo AM: Can syphilis be eradicated from the world? Curr Opin Infect Dis 2001; 14:41-44.

Ross J *et al.*: *Mycoplasma genitalium* in asymptomatic patients—implications for screening. Sex Transm Infect 2009; 85(6): 436-437.

Shahmanesh M *et al.*: 2009 European guideline on the management of male non-gonococcal urethritis. Int J STD AIDS 2009; 20: 458-464.

Stamm WE *et al.*: A randomized, double-blind study comparing single-dose rifalazil with single-dose azithromycin for the empirical treatment of nongonococcal urethritis in men. Sex Transm Dis 2007; 34:545-552.

Stefanaki C *et al.*: Comparison of cryotherapy to imiquimod 5% in the treatment of anogenital warts. Int J STD AIDS 2008; 19: 441-444.

Suntoke TR *et al.*: Evaluation of multiplex real-time PCR for detection of *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, herpes simplex virus type 1 and 2 in the diagnosis of genital ulcer disease in the Rakai District, Uganda. Sex Transm Infect 2009; 85:97-101.

Wald A *et al.*: Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. Clin Infect Dis 2002; 34:944-948.

Wald A *et al.*: Comparative efficacy of famciclovir and valacyclovir for suppression of recurrent genital herpes and viral shedding. Sex Transm Dis 2006; 33:529-533.

Warner L *et al.*: Male circumcision and risk of HIV infection among heterosexual African American men attending Baltimore sexually transmitted disease clinics. J Infect Dis 2009; 199:59-65.

Yu-Hung Lai A *et al.*: Tuberculous epididymitis presenting as huge scrotal tumor. Urology 2009; 73:1163.e5-1163.e7.

Urolitiasis

17

Marshall L. Stoller, MD

La urolitiasis es la tercera aflicción más común de las vías urinarias, superada sólo por las infecciones en estas vías y los trastornos patológicos de la próstata. Son comunes en animales y en seres humanos. La nomenclatura relacionada con la urolitiasis surge de diversas disciplinas. Por ejemplo, los cálculos de estruvita, compuestos por fosfato de amonio y magnesio hexahidratados, reciben el nombre en honor de H.C.G. von Struve (1772-1851), un naturalista ruso. Antes de Von Struve, a los cálculos se les denominaba guanita, porque el fosfato de amonio y magnesio es prominente en las heces de los murciélagos. Al oxalato de calcio dihidratado suele denominársele weddellita, porque solía encontrársele en las muestras de suelo del mar de Weddell, en la Antártica. La historia de la nomenclatura relacionada con la urolitiasis es tan intrigante como la del desarrollo de las técnicas de intervención usadas en su tratamiento.

La urolitiasis ha plagado a la humanidad desde los recuentos más antiguos de la civilización. La etiología de los cálculos sigue siendo especulativa. Si los constituyentes urinarios son similares en cada riñón y si no hay evidencia de obstrucción, ¿por qué la mayor parte de los cálculos se presentan de manera unilateral? ¿Por qué no pasan los pequeños cálculos sin problemas hacia el uréter en una etapa temprana de su desarrollo? ¿Por qué algunas personas forman cálculos grandes, y otras, varios cálculos pequeños? Hay mucha especulación alrededor de estas y otras preguntas.

Los avances en el tratamiento quirúrgico de los cálculos urinarios han sobrepasado a la comprensión de su etiología. A los médicos les preocupa un diagnóstico expedito y un tratamiento eficiente. Una evaluación metabólica completa tiene también importancia para dirigir el tratamiento médico apropiado y los cambios en el estilo de vida que ayuden a reducir la litiasis recurrente. Sin este seguimiento y esta intervención médica, la recurrencia de cálculos puede ser hasta de 50% a 5 años. Los cálculos de ácido úrico pueden recurrir con mayor frecuencia. Los médicos esperan obtener una mejor comprensión de este proceso patológico multifactorial con la esperanza de desarrollar una profilaxis más efectiva.

CÁLCULOS RENALES Y URETERALES

▶ Etiología

La mineralización en todos los sistemas biológicos tiene un tema común en que los cristales y la matriz están entrelazados. Los cálculos urinarios no son la excepción; se trata de agregados policristalinos compuestos de cantidades variables de cristaloides y matriz orgánica. Las teorías para explicar la urolitiasis están incompletas.

La formación de cálculos requiere orina supersaturada. La supersaturación depende del pH urinario, la fuerza iónica, la concentración de solutos y la complejidad. Los constituyentes urinarios pueden cambiar de manera impactante durante diferentes estados fisiológicos, desde una orina más o menos ácida en una primera orina de la mañana hasta una ola alcalina observada después de las comidas. La fuerza iónica está determinada sobre todo por la concentración relativa de iones monovalentes. A medida que la fuerza iónica aumenta, se reduce el coeficiente de actividad. Este coeficiente refleja la disponibilidad de un ion en particular.

El papel de las concentraciones de soluto es claro: cuanto mayor es la concentración de dos iones, más probable es que se precipiten. Las concentraciones bajas de iones producen menor saturación y mayor solubilidad. A medida que aumentan las concentraciones de iones, el producto de su actividad alcanza un punto específico al que se le denomina *producto de solubilidad* (K_{sp}). Las concentraciones superiores a este punto son metaestables y pueden iniciar el crecimiento de cristales y la nucleación heterogénea. A medida que las soluciones se concentran más, el producto de la actividad alcanza con el tiempo al producto de la formación (K_{fp}). Las concentraciones de supersaturación más allá de este punto son inestables, y puede ocurrir nucleación homogénea espontánea.

La multiplicación por dos de las concentraciones de iones revela el producto de la concentración. Los productos de la concentración de la mayor parte de los iones son mayores que los productos establecidos de la solubilidad. Otros factores deben jugar roles importantes en el desarrollo de los cálculos urinarios, incluida la formación de complejos. Ésta tiene influencia en la disponibilidad de iones específicos. Por ejemplo, el sodio forma complejos con el oxalato y reduce su forma iónica libre, mientras que los sulfatos pueden formar complejos con el calcio. La formación de cristales es modificada por otras sustancias encontradas en las vías urinarias, como magnesio, citrato, pirofosfato y diversos oligoelementos metálicos. Estos inhibidores pueden actuar en los sitios activos de crecimiento de cristales o como inhibidores en solución (como con el citrato).

La teoría de la nucleación sugiere que los cálculos urinarios se originan a partir de los cristales o cuerpos extraños sumergidos en la orina supersaturada. Esta teoría es rebatida mediante los mismos argumentos que la apoyan. Los cálculos no siempre se forman en pacientes hiperexcretores o que están en riesgo de deshidratación. Además, hasta una tercera parte de los depósitos de la orina de 24 horas de formadores de cálculos son normales en relación con las concentraciones de iones que forman cálculos.

La teoría del inhibidor de cristales asegura que los cálculos se forman debido a la ausencia o la baja concentración de inhibidores naturales de cálculos como magnesio, citrato, pirofosfato y varios oligoelementos metálicos. Esta teoría no tiene una validez absoluta, porque muchas personas que carecen de estos inhibidores tal vez nunca formen cálculos y, de manera paradójica, otras con abundantes inhibidores pueden formarlos.

A. Componente de cristal

Los cálculos están integrados sobre todo por un componente cristalino. Es fácil identificar a los cristales de tamaño y transparencia adecuada bajo un microscopio de polarización. La difracción de rayos X es la preferida para evaluar la geometría y arquitectura de los cálculos. Un grupo de cálculos de la misma ubicación geográfica o el mismo periodo histórico suele tener constituyentes cristalinos comunes.

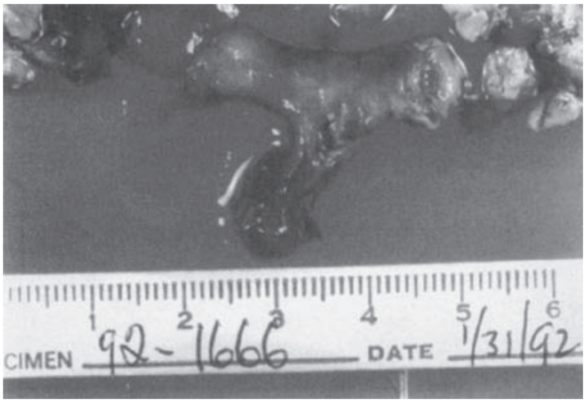
Varios pasos intervienen en la formación de cristales, incluidos nucleación, crecimiento y agregación. La nucleación inicia el proceso de formación de cálculos; diversas sustancias pueden inducirla, como matriz proteinácea, cristales, cuerpos externos y otros tejidos particulados. La nucleación heterogénea (epitaxia), que requiere menos energía y puede ocurrir en la orina menos saturada, es un tema común en la formación de cálculos. Debe sospecharse cada vez que se encuentra un conglomerado. Por tanto, un cristal de un tipo sirve como nido para la nucleación de otro tipo con una estructura similar. Esto se ve con frecuencia en los cristales de ácido úrico que inician la formación de oxalato de calcio. Se requiere tiempo para que estos nidos crezcan y se agreguen para formar un cálculo que no logre recorrer con facilidad por las vías urinarias.

Se desconoce la manera en que se retienen estas estructuras cristalinas iniciales en las vías urinarias superiores sin un paso adecuado hacia el uréter. La teoría de la precipitación de masas o la calculosis intranefrónica sugiere que los túbulos distales, los conductos colectores, o ambos, se taponan con cristales, por lo que establecen un entorno de estasis, maduro para el crecimiento adicional de cálculos. Esta explicación no es satisfactoria; los túbulos son cónicos y se alargan a medida que entran en las papilas (conductos de Bellini), por lo que reducen la posibilidad de obstrucción del conducto. Además, el tiempo de tránsito de la orina del glomérulo a la pelvis renal es de sólo unos minutos, lo que hace improbable la agregación y el crecimiento de cristales dentro de los túbulos uriníferos.

La teoría de la partícula fija postula que a los cristales formados se les retiene de alguna manera dentro de las células o debajo del epitelio tubular. Alexander Randall observó precipitaciones de sustancias cristalinas, de color amarillo blancuzco, en las puntas de las papilas renales, como placas submucosas. Estas placas están relacionadas con los vasos rectos y los conductos recolectores urinarios, y crecen muy adentro de la papila. Es posible apreciar las puntas de las placas durante la endoscopia de las vías urinarias superiores. Carr planteó la hipótesis de que los cálculos se forman en vasos linfáticos obstruidos y que luego se rompen en los fondos adyacentes a un cáliz. En contra de la teoría de Carr se encuentra el hecho de que hay elementos de cálculos iniciales, visibles a simple vista, en áreas remotas de los fondos.

B. Componente de la matriz

La cantidad del componente de la matriz, no cristalino, de los cálculos urinarios varía de acuerdo con el tipo de cálculo, por lo general van de 2 a 10% del peso. Está compuesto de manera primordial por proteínas, con pequeñas cantidades de hexosa y hexosamina. Un tipo inusual de cálculo, al que se le denomina cálculo de matriz, puede relacionarse con cirugía renal previa o infecciones crónicas de las vías urinarias, y tiene una textura gelatinosa (figura 17.1). La inspección histológica revela laminaciones con escasa calcificación. En las radiografías abdominales simples, los cálculos de matriz suelen ser translúcidos y suele confundírseles con otros defectos de llenado, como coágulos sanguíneos, tumores de las vías superiores y bezoares micóticos. La tomografía computarizada (CT) sin realce revela calcificaciones y puede ayudar a confirmar el diagnóstico. Se desconoce el papel de la matriz en el inicio de los cálculos urinarios comunes, además de los cálculos de matriz. Puede servir como un nido para la agregación de cristales o como pegamento natural para adherir pequeños componentes de cristal y, por tanto, impedir el paso adecuado hacia abajo por las vías urinarias. Como opción, la matriz puede tener un papel inhibidor en la formación de cálculos o puede ser un espectador inocente, que no juega un papel activo en esta formación.



▲ **Figura 17.1.** Imagen macroscópica de cálculo de matriz extraído de manera percutánea después de la falla de litotricia extracorpórea con ondas de choque.

Iones urinarios

A. Calcio

El calcio es un ion importante que se encuentra en los cristales urinarios. El riesgo de cálculos urinarios aumenta en la medida en que lo hace también la absorción de calcio fraccional de los intestinos; esta absorción disminuye con el aumento en la ingesta de calcio. Sólo 50% del calcio en plasma está ionizado y disponible para su filtración en el glomérulo. Más de 95% del calcio filtrado en el glomérulo se reabsorbe en los túbulos proximal y distal, y cantidades limitadas en el conducto colector. Menos de 2% se excreta en la orina. Los medicamentos diuréticos pueden ejercer un efecto hipocalciúrico y reducir aún más la excreción de calcio. Muchos factores tienen influencia en la disponibilidad de calcio en solución, como la formación de complejos con citrato, fosfato, y sulfato. Un aumento en los uratos de monosodio y una reducción en el pH urinario interfieren aún más con formación de complejos y, por tanto, promueven la agregación de cristales.

B. Oxalato

El oxalato es un producto de desecho normal del metabolismo y es más o menos insoluble. Por lo general, de 10 a 15% del oxalato encontrado en la orina se origina en la dieta; casi todo es un producto secundario del metabolismo. La mayor parte del oxalato que entra en el intestino grueso es consumido mediante descomposición bacteriana. Los *Oxilobacter formigenes* es una bacteria que puede modificar la absorción del oxalato disponible. Sin embargo, es posible que la dieta tenga impacto en la cantidad de oxalato que se encuentra en la orina. Una vez absorbido en el intestino delgado, el oxalato no se metaboliza, y los túbulos proximales lo excretan de manera casi exclusiva. La presencia de calcio dentro de la luz intestinal es un factor importante que influye en la cantidad de oxalato que se absorbe. El control del oxalato en la orina tiene un papel fundamental en la formación de los cálculos de oxalato de calcio. La excreción normal va de 20 a 45 mg/día y no cambia de manera significativa con la edad. La excreción es más elevada durante el día, cuando se come. Pequeños cambios en las concentraciones de oxalato en la orina pueden tener un impacto importante en la supersaturación de oxalato de calcio. Los precursores importantes del oxalato son la glicina y el ácido ascórbico; sin embargo, el impacto de la vitamina C ingerida (< 2 g/día) es insignificante.

Es posible que se desarrolle hiperoxaluria en pacientes con trastornos intestinales, sobre todo enfermedad inflamatoria intestinal, resección del intestino delgado y desviación intestinal. Los cálculos renales se desarrollan en 5 a 10% de los pacientes con estos trastornos. La diarrea crónica con heces grasas produce un proceso de saponificación. El calcio intraluminal se fija a la grasa, por lo que deja de estar disponible para fijarse al oxalato. En el intestino, se absorbe de inmediato el oxalato, con lo que aumentan las concentraciones de oxalato urinario.

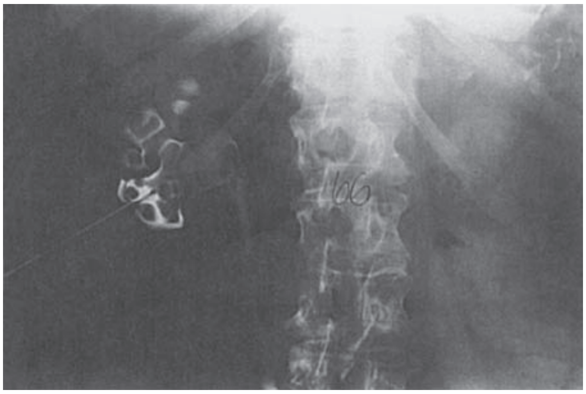
El exceso de oxalato puede ser secundario a la ingestión accidental o deliberada de etileno glicol (oxidación parcial a oxalato). Esto puede producir depósito difuso y masivo de cristales de oxalato de calcio y, en ocasiones, puede llevar a insuficiencia renal.

C. Fosfato

El fosfato es un importante amortiguador y forma complejos con el calcio en la orina. Es un componente clave en los cálculos de fosfato de calcio y también en los de fosfato de amoniaco y magnesio. La excreción de fosfato urinario en adultos normales está relacionada con la cantidad de fosfato en la dieta (sobre todo en carnes, productos lácteos y vegetales). En el túbulo proximal, se reabsorbe de manera predominante la pequeña cantidad de fosfato filtrada por el glomérulo. La paratirina (hormona paratiroidea) inhibe esta reabsorción. El cristal predominante en pacientes con hiperparatiroidismo es el fosfato, en la forma de hidroxiapatita, fosfato de calcio amorfo y carbonato apatita.

D. Ácido úrico

El ácido úrico es un producto secundario del metabolismo de la purina. El pK_a del ácido úrico es 5.75. El ácido úrico que no se disocia predomina con valores de pH menores que éste. Los valores elevados de pH aumentan el urato, que es soluble. Casi 10% del ácido úrico filtrado llega a la orina. Otros defectos en el metabolismo de la purina pueden llevar a urolitiasis. En contadas ocasiones, un defecto en la xantina deshidrogenasa produce concentraciones elevadas de xantina; ésta puede precipitarse en la orina, lo que conduce a la formación de cálculos. Las alteraciones inusuales en el metabolismo de la adenina pueden llevar a la producción de 2,8-dihidroxiadeninuria, que es poco soluble en orina y puede desarrollar cálculos urinarios. Esto se debe a deficiencia de adenina fosforibosiltransferasa (APRT). Los cristales y cálculos puros de ácido úrico son más o menos radiolúcidos y no se les puede identificar en radiografías abdominales simples (figura 17.2). Son visibles en CT sin contraste y, cuando se encuentran, sugieren unidades de Hounsfield (HU) reducidas. Sin embargo, algunos cálculos de ácido úrico pueden ser un poco radioopacos, debido a los depósitos de fosfato de calcio relacionados.



▲ **Figura 17.2.** Cálculo coraliforme radiolúcido del riñón derecho apreciado después de inyección percutánea de medio de radiocontraste. Este cálculo de ácido úrico se retiró de manera efectiva en un solo procedimiento percutáneo. La alcalinización urinaria posterior a la cirugía representa una profilaxis efectiva.

E. Sodio

Aunque no se ha identificado como uno de los constituyentes principales de la mayor parte de los cálculos urinarios, el sodio juega un papel importante para regular la cristalización de las sales de calcio en la orina. El sodio se encuentra en concentraciones más elevadas de lo esperado en el centro del cálculo renal y puede jugar un papel en la iniciación del desarrollo y la agregación de cristales. La ingesta alta en sodio aumenta la excreción de calcio urinario y también las concentraciones urinarias de uratos de monosodio que promueven el crecimiento de cálculos. Esto reduce la capacidad de la orina para inhibir la aglomeración de cristales de oxalato de calcio. Se considera que estos efectos se deben a un aumento inducido por el sodio de bicarbonaturia y una disminución de bicarbonato sérico. Lo interesante es que el aumento en la ingesta de sodio incrementa la sed y el volumen de orina excretada. Por el contrario, una reducción en el sodio dietético ayuda a reducir la nefrolitiasis recurrente de calcio.

F. Citrato

El citrato es un factor clave que afecta el desarrollo de cálculos urinarios de calcio. Una deficiencia que suele relacionarse con formación de cálculos en quienes padecen diarrea crónica o acidosis tubular renal tipo I (defecto tubular distal) y en pacientes a los que se prescribe tratamiento crónico con tiazidas. El citrato juega un papel fundamental en el ciclo del ácido cítrico en las células renales. Los estímulos metabólicos que consumen este producto (como en la acidosis metabólica intracelular debida a ayuno, la hipopotasemia o la hipomagnesemia) reducen la excreción urinaria de citrato. El estrógeno aumenta la excreción de citrato y puede ser un factor que reduce la incidencia de cálculos en mujeres, sobre todo durante el embarazo. La alcalosis también aumenta la excreción de citrato.

G. Magnesio

La deficiencia de magnesio en la dieta está relacionada con un aumento en la incidencia de urolitiasis. El magnesio es un componente de los cálculos de estruvita. De manera experimental, la falta de magnesio en la dieta está relacionada con el aumento en la formación de cálculos de oxalato de calcio y cristaluria de oxalato de calcio. No se ha definido el mecanismo exacto por el que el magnesio ejerce su efecto. Los complementos de magnesio dietético no suelen proteger contra la formación de cálculos.

H. Sulfato

Los sulfatos urinarios pueden ayudar a prevenir cálculos urinarios. Además, pueden formar complejos con el calcio. Estos sulfatos se presentan de manera primordial como componentes de proteínas urinarias más largas, como el sulfato de condroitina y el sulfato de heparina.

I. Otros inhibidores de los cálculos urinarios

Se han identificado inhibidores de la formación de cálculos urinarios diferentes de citrato, magnesio y sulfatos. Constan sobre todo de proteínas urinarias y otras macromoléculas como glucosaminoglucanos, pirofosfatos y uropontina. Al parecer, el citrato es el componente inhibidor más activo en la orina, pero estas sustancias juegan un papel fundamental para prevenir la formación de cristales en la orina. Al parecer, la secuencia de aminoácidos *N*-terminales y el contenido de aminoácidos con acidez de estas proteínas inhibidoras (sobre todo su contenido elevado de ácido aspártico) juegan papeles inhibidores fundamentales. El fluoruro puede ser un inhibidor de la formación de cálculos urinarios.

▶ Variedades de cálculos

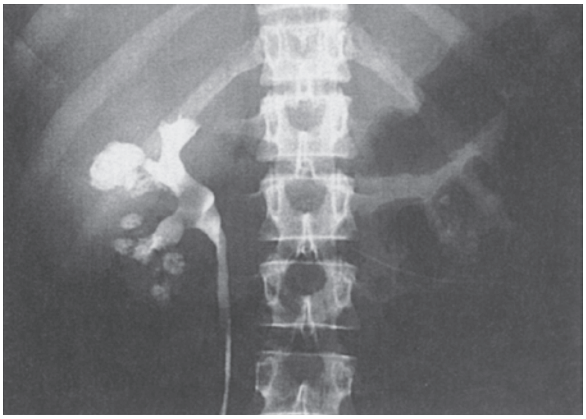
A. Cálculos de calcio

Las calcificaciones pueden ocurrir y acumularse en el sistema colector, lo que produce nefrolitiasis. De 80 a 85% de todos los cálculos urinarios son calcáreos.

La nefrolitiasis por calcio es más común debido a calcio urinario elevado, ácido úrico urinario elevado, oxalato urinario elevado o menor concentración de citrato urinario. La hipercalciuria se encuentra como un defecto solitario en 12% de los pacientes y en combinación con otros defectos en 18% adicional. La hiperuricosuria se identifica como un defecto solitario en 8% de los pacientes y está relacionada con defectos adicionales en 16%. El oxalato urinario elevado se encuentra como dato solitario en 5% de los pacientes y como defecto combinado en 16%. Por último, la menor cantidad de citrato en la orina se encuentra como defecto aislado en 17% de los pacientes y como uno combinado en 10% adicional. En casi una tercera parte de los pacientes sometidos a evaluación metabólica completa no se encuentra un defecto metabólico identificable.

Los síntomas de los cálculos son secundarios a obstrucción, con dolor, infección, náuseas y vómito, y en raras ocasiones culminan en insuficiencia renal. La hematuria asintomática o las infecciones repetitivas de las vías urinarias recalcitrantes a los antibióticos que parecen apropiados deben despertar la sospecha de un posible cálculo urinario. Sin embargo, las calcificaciones dentro del parénquima renal, conocidas como nefrocalcinosis, en raras ocasiones producen síntomas, y por lo general no son sensibles a los tratamientos tradicionales apropiados para la urolitiasis (figura 17.3). La nefrocalcinosis se encuentra, a menudo, con acidosis tubular renal e hiperparatiroidismo. Con frecuencia, nefrolitiasis y nefrocalcinosis coexisten. Sin embargo, casi ningún paciente con nefrolitiasis tiene nefrocalcinosis obvia.

La nefrocalcinosis puede deberse a diversos estados patológicos. Son comunes los túbulos colectores ectásicos, como los que se ven en la poliquistosis renal medular; este suele ser un proceso bilateral. En teoría, los conductos colectores obstruidos pueden ser una fuente de dolor crónico en la fosa renal. El aumento en la absorción de calcio del intestino delgado es común con la sarcoidosis, el síndrome de leche y álcali, el hiperparatiroidismo y la ingesta excesiva de vitamina D. Un tercer mecanismo lo constituyen los procesos de enfermedad que producen destrucción ósea, incluidos hiperparatiroidismo, lesiones osteolíticas y mieloma múltiple. Por último, pueden desarrollarse calcificaciones distróficas que se forman en el tejido necrótico, después de una afectación renal.



▲ **Figura 17.3.** Pielografía retrógrada que muestra varias calcificaciones punteadas dentro del parénquima renal, que establece el diagnóstico de nefrocalcinosis. La pelvis renal y el infundíbulo están libres de cálculos.

1. Nefrolitiasis hipercalciúrica de absorción: la ingesta normal de calcio es, en promedio, de 900 a 1 000 mg/día. Casi una tercera parte se absorbe en el intestino delgado y, de esa porción, de 150 a 200 mg se excreta de manera forzosa en la orina. Un depósito grande de calcio permanece en el hueso. La mayor parte del calcio dietético se excreta en las heces. La hipercalciuria de absorción es secundaria a aumento en la absorción de calcio en el intestino delgado, sobre todo el yeyuno. Esto produce un aumento en la carga de calcio filtrado del glomérulo. El resultado es la supresión de la paratirina, lo que lleva a menor reabsorción tubular de calcio, culminando en hipercalciuria (> 4 mg/kg). Esta cascada fisiológica es una respuesta al defecto primario, una mayor absorción de calcio en el intestino delgado.

Por tradición, la hipercalciuria de absorción se ha subdividido en tres tipos. La de tipo I es independiente de la dieta y representa 15% de todos los cálculos calcáreos. Hay una concentración elevada de calcio urinario (> 150 a 200 mg/24 horas) aun durante una dieta con restricción de calcio. El fosfato de celulosa es una resina de intercambio efectivo sin absorción. Esto fija de manera efectiva el calcio al intestino, lo que evita la absorción intestinal. El fosfato de celulosa no tiene impacto en el defecto de transporte de calcio. La excreción de calcio urinario regresa a los valores normales con el tratamiento.

El fosfato de celulosa debe tomarse con las comidas para que esté disponible cuando se ingiera el calcio. Una dosis típica es de 10 a 15 g orales en tres dosis divididas y es bien tolerada. Este tratamiento está contraindicado en mujeres posmenopáusicas y en niños durante sus ciclos de crecimiento activo. El uso inapropiado puede llevar a un equilibrio negativo del calcio y a un estado hiperparatiroideo secundario. Al igual que con todos los formadores de cálculos, se requiere el seguimiento a largo plazo. El fosfato de celulosa puede fijar otros cationes, además del calcio, como el magnesio. Es posible que se desarrolle hiperoxaluria secundaria debido a la disminución de calcio en los intestinos. Consúltese la sección sobre hiperoxaluria para conocer un análisis más detallado.

Las hidroclorotiazidas son el tratamiento alterno más común para la hipercalciuria de absorción tipo I. Al principio, hay una reducción en la excreción renal de calcio. Es probable que el aumento en el calcio absorbido se deposite en el hueso. Con el tiempo, el depósito óseo alcanza su capacidad y el fármaco se vuelve menos efectivo. Las hidroclorotiazidas tienen eficacia limitada a largo plazo (de 3 a 5 años). Estos fármacos no tienen efecto en el sistema de transporte intestinal defectuoso. Es posible alternar las hidroclorotiazidas con fosfato de celulosa como régimen de tratamiento efectivo.

La hipercalciuria de absorción tipo II es dependiente de la dieta. No hay un tratamiento médico específico. La excreción de calcio regresa a la normalidad en una dieta con restricción de calcio. Estos son los pacientes ocasionales que deben limitar su ingesta de calcio a 400 a 600 mg/día. La hipercalciuria de absorción tipo II no es tan grave como la de tipo I.

La hipercalciuria de absorción de tipo III es secundaria a fuga renal de fosfato y representa 5% de todos los cálculos urinarios. La reducción del fosfato sérico lleva a un aumento en la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D. La cascada fisiológica culmina en un aumento en la absorción de fosfato y calcio, en el intestino delgado y un aumento en la excreción renal de calcio (de allí su clasificación como hipercalciuria de absorción). El tratamiento adecuado reemplaza el fosfato biodisponible. El ortofosfato (ahora disponible sin receta médica) inhibe la síntesis de vitamina D y se administra mejor como 250 mg, 3 a 4 veces al día. Se toma mejor después de las comidas y antes de dormir. Los ortofosfatos no alteran la absorción de calcio intestinal.

2. Nefrolitiasis hipercalciúrica de reabsorción: un subconjunto de pacientes (< 10%) con hiperparatiroidismo obvio primario se presentan con nefrolitiasis. Este grupo representa menos de 5% de todos los pacientes con cálculos urinarios y se ve con más frecuencia en mujeres. Debe sospecharse que padecen hiperparatiroidismo los pacientes con cálculos de fosfato de calcio, las mujeres con cálculos de calcio recurrentes y quienes tienen tanto nefrocalcinosis como nefrolitiasis. La hipercalcemia y una concentración de paratirina sérica elevada son los signos más consistentes de hiperparatiroidismo.

La paratirina produce una cascada de acontecimientos que empiezan con un aumento del fósforo urinario y una reducción del fósforo en plasma, seguido de un aumento del calcio plasmático y una reducción del calcio urinario. Su acción en el riñón y el hueso son independientes entre sí. En última instancia, el daño renal es secundario a hipercalcemia. Limita la capacidad de concentración del riñón e imposibilita la capacidad del riñón para acidificar la orina. La remoción quirúrgica del adenoma paratiroideo ofensor es la manera más efectiva de tratar la enfermedad. Sin embargo, hasta 25% de estos pacientes desarrolla nuevos cálculos urinarios después de una cirugía apropiada, sobre todo en hombres. Los intentos de tratamiento médico a largo plazo son desafiantes.

3. Nefrolitiasis hipercalciúrica inducida por el riñón: la hipercalciuria de origen renal se debe a un defecto tubular renal intrínseco en la excreción de calcio. Esto crea un círculo vicioso fisiológico. La excreción excesiva de calcio urinario lleva a una disminución relativa del calcio sérico, lo que provoca aumento secundario de la concentración de paratirina que moviliza el calcio del hueso y aumenta la absorción de calcio en el intestino. Este paso completa el ciclo patológico al producir concentraciones elevadas de calcio de regreso en el riñón, mientras que los túbulos renales excretan grandes cantidades de calcio. Estos pacientes tienen una concentración elevada de calcio urinario en ayuno, concentraciones normales de calcio sérico y concentración secundaria elevada de paratirina.

La hipercalciuria renal se trata de manera efectiva con hidroclorotiazidas. A diferencia de su papel en la hipercalciuria de absorción tipo I, en este entorno las hidroclorotiazidas tienen un efecto perdurable a largo plazo. Como diurético, reducen el volumen de sangre circulante y, por tanto, estimulan la absorción de calcio en el túbulo proximal, además de otros constituyentes. También aumentan la reabsorción en el túbulo distal. Ambos mecanismos corrigen el estado hiperparatiroideo secundario.

Los estados hipercalciúricos pueden producir concentraciones elevadas de paratirina. Para ayudar a diferenciar el hiperparatiroidismo primario del secundario en pacientes con urolitiasis, puede prescribirse una prueba de provocación con hidroclorotiazida (50 mg, dos veces al día, durante 7 a 10 días). Los pacientes con hiperparatiroidismo secundario presentan un regreso a las concentraciones normales de paratirina sérica; por su parte, quienes tienen hiperparatiroidismo primario siguen con valores séricos elevados.

4. Nefrolitiasis cálcica hiperuricosúrica: la nefrolitiasis cálcica hiperuricosúrica se debe a ingesta excesiva de purinas en la dieta o a aumento en la producción de ácido úrico endógeno. En ambas situaciones, hay aumento en los uratos de monosodio urinarios. Los uratos de monosodio absorben y adsorben inhibidores de cálculos urinarios y facilitan la nucleación heterogénea.

Los pacientes tienen concentraciones elevadas de ácido úrico urinario (> 600 mg/24 horas en mujeres y > 750 mg/24 horas en hombres) y tienen un pH urinario consistente > 5.5. El pH urinario ayuda a diferenciar el calcio hiperuricosúrico de la formación de cálculos de ácido úrico hiperuricosúricos.

A los pacientes con ingesta oral excesiva de purina puede tratárseles con éxito al cambiar a una dieta baja en purinas. A quienes presentan una producción excesiva de ácido úrico endógeno se les puede tratar con alopurinol. Éste es un inhibidor de la xantina oxidasa y reduce la síntesis de ácido úrico y la excreción renal de ácido úrico. También inhibe la cristalización de ácido úrico-oxalato de calcio. El alopurinol tiene muchos efectos secundarios posibles, como diversos pruritos dermatológicos y, en contadas ocasiones, toxicidad hepática. El citrato de potasio es un tratamiento alterno, sobre todo cuando se relaciona con hipocitraturia.

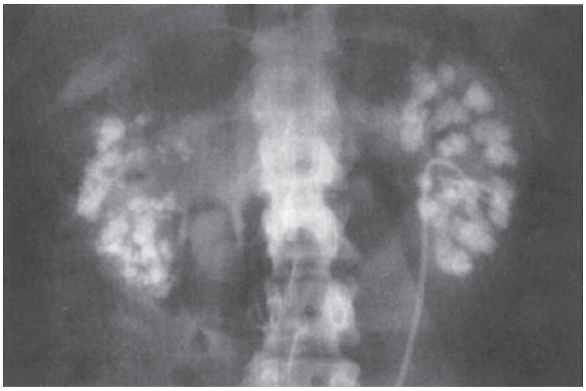
5. Nefrolitiasis cálcica hiperoxalúrica: la nefrolitiasis cálcica hiperoxalúrica es secundaria a un aumento en las concentraciones de oxalato urinario (> 40 mg/24 horas). A menudo se encuentra en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria u otros estados diarreicos crónicos que producen fuerte deshidratación. En contadas ocasiones se relaciona con ingesta excesiva de oxalato de calcio, como se ve en la intoxicación con etileno glicol o sobreproducción endógena.

Los estados de diarrea crónica alteran el metabolismo del oxalato. La malabsorción lleva a mayor cantidad luminal de grasa y sales biliares. El calcio en la luz intestinal se fija de manera rápida y preferencial a la grasa y la bilis, lo que lleva a un proceso de saponificación. Por tanto, se reduce el calcio en la luz intestinal que se fijaría al oxalato. El oxalato no fijado se absorbe pronto y no se ve afectado por los inhibidores metabólicos usuales de las bombas dependientes de energía. Las sales biliares pueden aumentar la absorción intestinal pasiva de oxalato. Un pequeño incremento en la absorción de oxalato y la posterior excreción urinaria aumenta de manera impactante el producto de la formación de oxalato de calcio. Esto aumenta la posibilidad de nucleación heterogénea y el crecimiento de cristales en el entorno metaestable. No todos los pacientes con aumento en la excreción urinaria de oxalato forman siempre cálculos de oxalato de calcio, y otros factores deben contribuir a esto.

La nefrolitiasis entérica por calcio hiperoxalúrico se trata con éxito con suplementos de calcio oral. El calcio se fija al oxalato intraluminal y, por tanto, limita su absorción. Debe administrarse con los alimentos cuando el oxalato está presente. Otros cationes orales son fijadores efectivos, como los suplementos de magnesio. Un tratamiento alterno es una dieta limitada a ácidos grasos de cadena media y triglicéridos; sin embargo, los pacientes tienen problemas para tolerarla. Presenta la misma dificultad el intento de modificar la ingesta de oxalato. A menos que puedan excluirse grandes cantidades de alimentos con oxalato abundante, una dieta alterna puede producir *aumento* en las concentraciones de oxalato.

La hiperoxaluria primaria es una enfermedad hereditaria rara. Se relaciona con cálculos de oxalato de calcio renal, nefrocalcinosis y otros depósitos distantes de oxalato, que culmina en insuficiencia renal progresiva y muerte. El tipo I está relacionado con una deficiencia enzimática de 2-oxoglutarato:glioxilato carboligasa, lo que produce concentraciones urinarias elevadas de ácidos glicólico y oxálico. El tipo II tiene concentraciones excretoras elevadas de ácido L-glicérico más que de concentración elevadas de ácido glicólico. Está relacionado con una deficiencia de la enzima D-glicerato deshidrogenasa. Esto lleva, al final, a la acumulación de hidroxi piruvato, que con el tiempo se convierte en oxalato. Los depósitos de cristal de oxalato se desarrollan con rapidez en riñones trasplantados. Los trasplantes hepático y renal combinados han curado esta rara enfermedad que antes era fatal.

6. Nefrolitiasis cálcica hipocitratúrica: el citrato es un inhibidor importante de la urolitiasis. Las mayores exigencias metabólicas sobre las mitocondrias de las células tubulares renales proximales reducen la excreción de citrato. Sus trastornos son acidosis metabólica intracelular, hipopotasemia (como con el tratamiento con tiazida), ayuno, hipomagnesemia, andrógenos, gluconeogénesis y dieta de ácido y cenizas. Las bacterias pueden consumir el citrato en la orina durante una infección de las vías urinarias. En algunos casos, la causa de hipocitraturia puede ser desconocida. En contraste, la alcalosis, la dieta de álcalis y ceniza, estrógeno y vitamina D aumenta las concentraciones de citrato urinario.



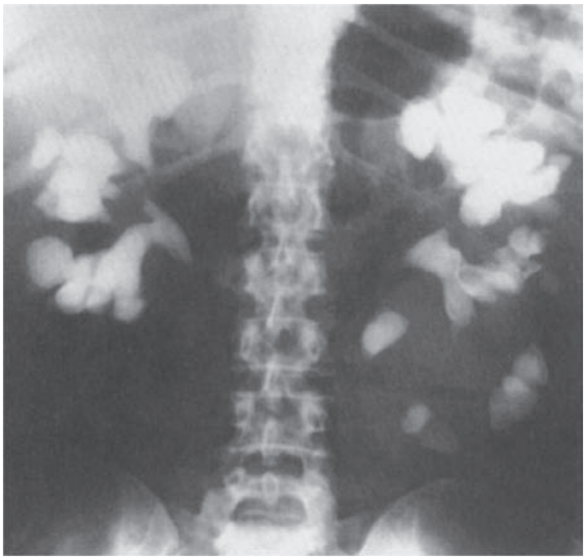
▲ **Figura 17.4.** Radiografía abdominal de exploración que muestra cálculos renales bilaterales, múltiples, en un paciente con acidosis tubular renal, tipo I.

El citrato actúa en solución y forma complejos con el calcio. Esto reduce la concentración de calcio iónico y, por tanto, el producto de la actividad. El citrato reduce la aglomeración, la nucleación espontánea y el crecimiento de cristales de oxalato de calcio. También reduce los cálculos de oxalato de calcio al reducir los uratos monosódicos que pueden absorber inhibidores y facilitar la nucleación heterogénea.

La nefrolitiasis cálcica hipocitratúrica (< 450 mg/24 h) suele relacionarse con acidosis tubular renal tipo I (túbulo distal) (figura 17.4), el tratamiento con tiazida (acompañada por desechos de potasio) y diarrea crónica. El tratamiento tiene éxito con la suplementación de citrato de potasio. La dosis de rutina es 20 a 30 meq, 2 o 3 veces al día (tabletas, cristales o preparación líquida), y por lo general es bien tolerada. Beber 6 a 8 vasos de limonada puede aumentar la excreción de citrato urinario en casi 150 mg/24 horas y, por tanto, limitar o eliminar la necesidad de suplementos de citrato farmacológico.

B. Cálculos sin calcio

1. Estruvita: los cálculos de estruvita están compuestos de magnesio, amoniaco y fosfato (MAP). Se encuentran sobre todo en mujeres y pueden recurrir con facilidad. A menudo se presentan como cálculos renales configurados como coraliformes (ramificados con cálculos que ocupan la pelvis renal y por lo menos hasta el infundíbulo renal) y en raras ocasiones se aparecen como cálculos ureterales obstructores, excepto después de intervención quirúrgica (figura 17.5). Los cálculos de estruvita son infecciosos y están relacionados con microorganismos que desdoblan la urea, como *Proteus, Pseudomonas, Providencia, Klebsiella, Staphylococci* y *Mycoplasma.* La elevada concentración de amoniaco derivada de los microorganismos que desdoblan la urea produce un pH urinario alcalino. El pH urinario de un paciente con un cálculo MAP en muy pocas ocasiones es < 7.2 (el pH urinario normal es 5.85). Sólo a este pH urinario elevado (> 7.19) los cristales de MAP se precipitan. Los cristales de MAP son solubles en el rango del pH urinario normal de 5 a 7. Los cultivos de la vejiga previos a la operación no siempre reflejan la composición bacteriológica encontrada en los cálculos. Los cuerpos extraños y las vejigas neurogénicas pueden predisponer a los pacientes a infecciones urinarias y la posterior formación de cálculos de estruvita. La diuresis masiva no previene los cálculos de estruvita. Debe evaluarse a las mujeres con infecciones urinarias recurrentes que no se deben a *Escherichia coli*, a pesar de un tratamiento antibiótico que parece apropiado, en busca de cálculos de estruvita con una radiografía convencional de riñón-uréter-vejiga (KUB), una ecografía renal, o ambas. Es imposible esterilizar estos cálculos con antibióticos. Los antibióticos específicos del cultivo pueden reducir las concentraciones de ureasa y ayudar a disminuir la recurrencia de cálculos. La remoción de cálculos es terapéutica.



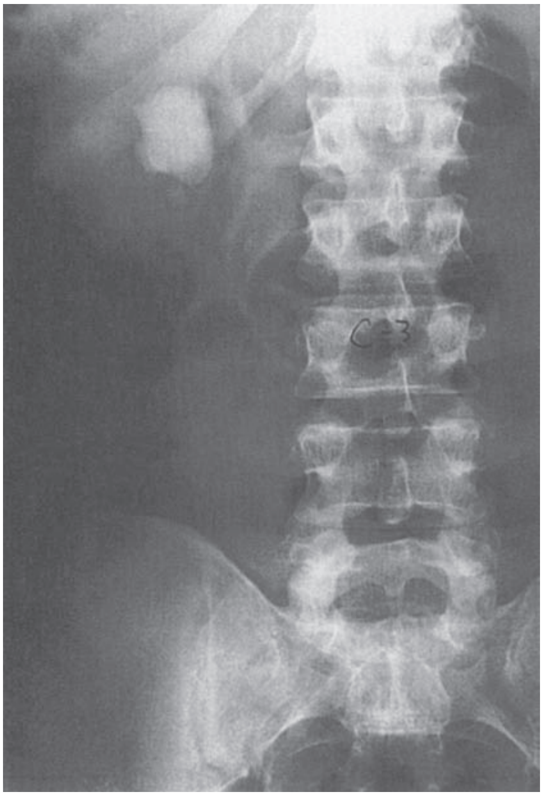
▲ **Figura 17.5.** Radiografía abdominal de exploración que muestra cálculos coraliformes de estruvita, bilaterales y grandes. Al paciente se le trató durante varios años con cuantiosos antibióticos para infecciones recurrentes de las vías urinarias. Sólo después de esta radiografía se identificaron los cálculos y se eliminaron, con lo que se resolvieron las infecciones.

El tratamiento a largo plazo se optimiza con la remoción de todos los cuerpos externos, incluidos todos los tipos de sonda. Una derivación urinaria a un asa ileal corta ayuda a reducir el riesgo de cálculos en quienes tienen derivación urinaria supravesical. Deben retirarse todos los fragmentos de cálculos, con o sin la ayuda de irrigaciones de seguimiento. Las irrigaciones con hemiacidrina deben usarse con precaución, en caso de que se recurra a ellas. La toxicidad rápida al magnesio puede llevar a la muerte aun en un entorno de irrigación a baja presión (< 20 cm de presión de agua) y urocultivos diarios negativos. El ácido acetohidroxámico inhibe la acción de la ureasa bacteriana, con lo que se reduce el pH urinario, junto con la probabilidad de precipitación. La mayoría de los pacientes tienen dificultades para tolerar esta medicación.

2. Ácido úrico: los cálculos de ácido úrico abarcan < 5% de todos los cálculos urinarios y suelen encontrarse en hombres. Los pacientes con gota, enfermedad mieloproliferativa o pérdida rápida de peso, y a quienes se les trata por trastornos cancerosos con fármacos citotóxicos, tienen una mayor incidencia de litiasis de ácido úrico. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con esta afección no presentan hiperuricemia. Las concentraciones elevadas de ácido úrico en la orina son frecuentes debido a deshidratación e ingesta excesiva de purina. Los pacientes se presentan con un pH urinario consistente de <5.5, en contraste con los pacientes con nefrolitiasis cálcica hiperuricosúrica, que tienen un pH urinario >5.5. A medida que el pH urinario supera la constante de disociación pK_a de 5.75, se disocia en un ion de urato un poco soluble. El tratamiento se centra en mantener el volumen de orina >2 L/día y un pH urinario >6.0. La reducción de las purinas dietéticas o la administración de alopurinol también ayuda a reducir la excreción de ácido úrico. Sin embargo, la alcalinización es la base del tratamiento (con bicarbonato de sodio oral, bicarbonato de potasio, citrato de potasio o lactato de sodio intravenoso 1/6 normal) y puede disolver los cálculos (el índice de disolución depende de la superficie del cálculo). Los fragmentos del cálculo después de la litotricia tienen un muy fuerte aumento de superficie en comparación con los cálculos intactos y, por tanto, se disuelven más rápido. La disolución procede a casi 1 cm de cálculo (como se ve en KUB) por mes, con cumplimiento de la alcalinización.

3. Cistina: la litiasis por cistina es secundaria a un error innato del metabolismo que produce una absorción anormal de la mucosa del intestino delgado y una absorción tubular renal de aminoácidos dibásicos, como cistina, ornitina, lisina y arginina. Los defectos genéticos relacionados con la cistinuria se han correlacionado ahora con el cromosoma 2p.16 y, en fechas más recientes, con el 19q13.1. La litiasis por cistina es la única manifestación clínica de este defecto. La cistinuria clásica se hereda de manera recesiva autosómica. La expresión homocigótica tiene una prevalencia de 1:20 000, mientras que la expresión heterocigótica es 1:2 000. Representa 1 a 2% de todos los cálculos urinarios, con incidencia pico en la segunda y tercera décadas. Los cistinúricos homocigóticos excretan más de 250 mg/día, lo que produce una supersaturación constante. Los pacientes heterocigóticos suelen excretar 100 a 150 mg/día. Los pacientes sin afectación suelen excretar <40 mg/día. Casi 400 mg/L de cistina pueden permanecer en solución a un pH urinario de 7.0. A medida que el pH urinario supera el valor de 7.0, la cantidad de cistina soluble aumenta de manera exponencial.

La solubilidad de la cistina es dependiente del pH, con un pK de casi 8.1. No hay diferencias en las curvas de solubilidad de pacientes normales en comparación con las de quienes padecen cistinuria. No hay un inhibidor conocido para los cálculos de cistina, y la formación de estos cálculos depende por completo de la excreción excesiva de cistina. A menudo, los cálculos de cistina se relacionan con cálculos de calcio y sus anormalidades metabólicas relacionadas. Pueden estar presentes como cálculos únicos, múltiples o con configuración coraliforme. El diagnóstico se sospecha en pacientes con antecedentes familiares de cálculos urinarios y aspecto radiográfico de un cálculo un poco opaco, como de vidrio esmerilado y orillas suaves (figura 17.6). Con frecuencia, el análisis de orina revela cristales hexagonales. Los cálculos tienen color ámbar. El análisis del cálculo confirma el diagnóstico. La evaluación cuantitativa de la cistina urinaria ayuda a confirmar el diagnóstico y diferencia los estados heterocigóticos y homocigóticos. También es importante para ayudar a ajustar el tratamiento médico.



▲ **Figura 17.6.** Radiografía de exploración que muestra un cálculo de cistina a la derecha. Obsérvese el aspecto de vidrio esmerilado con orillas suaves.

El tratamiento incluye ingesta elevada de líquidos (>3 L/d, día y noche) y alcalinización urinaria. Debe vigilarse el pH de los pacientes con papel indicador y mantener sus valores de pH arriba de 7.5. Resulta difícil o imposible mantener niveles >8.0. Una dieta baja en metionina (precursor de la cistina) tiene un impacto limitado, porque la mayor parte de la cistina es endógena y la mayor parte de la metionina ingerida se incorpora en las proteínas. Glutamina, ácido ascórbico y captopril son efectivos en algunos pacientes. La penicilamina puede reducir las concentraciones urinarias de cistina. Forma complejos con el aminoácido, y este complejo es mucho más soluble. El tratamiento debe ajustarse de acuerdo con los valores cuantitativos de la cistina urinaria. Muchos pacientes toleran mal la penicilamina, reportando exantema (máculas discretas o confluentes con prurito ocasional), pérdida del sentido del gusto, náusea, vómito y anorexia. Puede inhibir la piridoxina, que debe complementarse durante el tratamiento (50 mg/d). La mercaptopropionilglicina, 300 a 1 200 mg en dosis divididas, con dosificación inicial comparada con la excreción cuantitativa total de cistina (mg por mg), forma un complejo soluble con la cistina y puede reducir la formación de cálculos, además de que es el fármaco de fijación de sulfuro de uso más común. Sin embargo, los efectos secundarios y la dosificación frecuente disminuyen el cumplimiento del paciente.

El tratamiento quirúrgico es similar al que se aplica para otros cálculos, con la excepción de que la mayor parte de los cálculos son recalcitrantes a la litotricia con ondas de choque (SWL) extracorporal. Se debe tener un bajo umbral para proceder con la extracción percutánea del cálculo en pacientes sintomáticos. A pesar del tratamiento médico óptimo, un índice elevado de recurrencia de cálculos a menudo frustra al paciente y al médico. Las técnicas de invasión mínima y el tratamiento médico óptimo son fundamentales.

4. Xantina: los cálculos de xantina son secundarios a una deficiencia congénita de xantina deshidrogenasa. Esta enzima suele catalizar la oxidación de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico. Es interesante que el alopurinol, que se usa para tratar nefrolitiasis cálcica hiperuricosúrica y litiasis de ácido úrico, produzca xantinuria iatrogénica. Las concentraciones en sangre y orina de ácido úrico se reducen y las concentraciones de hipoxantina y xantina aumentan; sin embargo, no hay reportes de casos de formación de cálculos de xantina que se produzcan por tratamiento con alopurinol. Es poco probable que el alopurinol inhiba por completo a la xantina deshidrogenasa. En casi 25% de los pacientes con esta deficiencia enzimática, se desarrollan cálculos urinarios. Los cálculos son radiolúcidos y presentan un color amarillento. El tratamiento debe dirigirse por los síntomas y por evidencia de obstrucción renal. La elevada ingesta de líquidos y la alcalinización urinaria son necesarias para la profilaxis. Si los cálculos recurren, lo apropiado es un curso de alopurinol y una dieta con restricción de purinas.

5. Indinavir: los inhibidores de la proteasa son un tratamiento popular y efectivo en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El indinavir es el inhibidor de la proteasa más común que produce cálculos radiolúcidos hasta en 6% de los pacientes a quienes se les prescribe este medicamento. Los de indinavir son los únicos cálculos urinarios radiolúcidos en la CT sin contraste. Pueden estar relacionados con componentes de calcio y en estas situaciones son visibles en las CT sin contraste. El cese temporal de la medicación con hidratación intravenosa a menudo permite que se excreten estos cálculos. Los cálculos se tiñen de rojo y suelen separarse durante la extracción con canasta.

6. Raros: los cálculos de silicato son muy raros y suelen relacionarse con el uso a largo plazo de antiácidos que contienen sílica. El tratamiento quirúrgico es similar al de otros cálculos.

Los cálculos de triamtereno son radiolúcidos y se han identificado con creciente frecuencia. Están relacionados con medicamentos antihipertensivos que contienen triamtereno. La descontinuación del medicamento elimina la recurrencia de cálculos. Otros medicamentos que se vuelven constituyentes de cálculos son la glafenina y la antrafenina.

En contadas ocasiones, los pacientes llegan a una sala de urgencias a horas inusuales fingiendo signos y síntomas de excreción de cálculos urinarios con la esperanza de obtener analgésicos. Pueden agregar sangre a su orina y narrar una historia creíble de una alergia grave a un medio de contraste intravenoso. En ocasiones, los pacientes presentan cálculos urinarios falsos, con manchas de pintura u otras curiosidades obvias. Estos pacientes tienen síndrome de Munchausen, y el diagnóstico es difícil y se hace por exclusión.

▶ Síntomas y signos de presentación

Los cálculos urinarios de las vías superiores con frecuencia causan dolor cuando bajan hacia el uréter. El carácter del dolor depende de la ubicación. Los cálculos demasiado pequeños como para aventurarse hacia el uréter suelen tener dificultades para pasar por la unión ureteropélvica, o entrar en la vejiga en la unión ureterovesical (figura 17.7). Más de 60% de los pacientes que se presentan con cólico ureteral tienen cálculos a una distancia de 3 cm de la unión ureterovesical.

A. Dolor

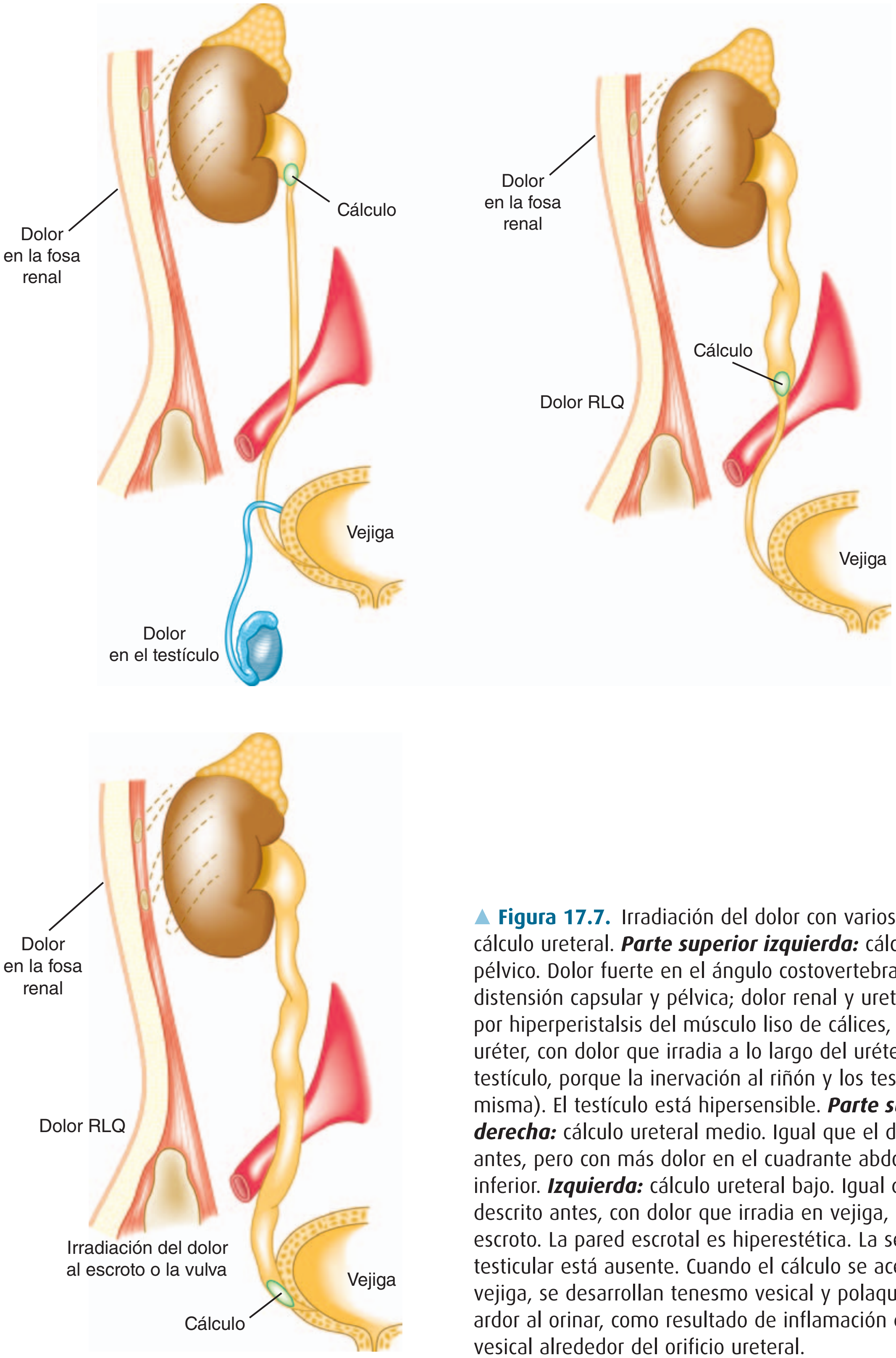
El cólico renal y el dolor renal no cólico son dos tipos de dolor que se originan en el riñón. Por lo general, el cólico renal es causado por la distensión del sistema colector o el uréter, mientras que el dolor renal no cólico es causado por distensión de la cápsula renal. Estos síntomas pueden superponerse, dificultando o imposibilitando la diferenciación clínica. La obstrucción urinaria es el principal mecanismo responsable del cólico renal. Puede ser imitado por el dolor que un paciente experimenta cuando se realiza una ureteropielografía retrógrada bajo anestesia local, y la presión excesiva produce mayor distensión del sistema colector. Este dolor se debe a un aumento directo en la presión intraluminal, estirando las terminaciones nerviosas.

El cólico renal no siempre cede y regresa, o se produce en ondas como los cólicos intestinal o biliar, sino que puede ser más o menos constante. El cólico renal implica un origen intraluminal. En los pacientes con cálculos renales, el dolor tiene su origen, sobre todo, en la obstrucción urinaria.

Mecanismos locales como inflamación, edema, hiperperistalsis e irritación de la mucosa contribuyen a la percepción de dolor en pacientes con cálculos renales. Sin embargo, en el uréter, el dolor local es referido a la distribución del nervio ilioinguinal y la rama genital del nervio genitofemoral, mientras que el dolor de la obstrucción es referido a la misma área que para los cálculos del sistema colector (fosa renal y ángulo costovertebral), lo que permite la discriminación.

Casi todos los cálculos urinarios se presentan con el inicio agudo de dolor debido a obstrucción aguda y distensión de las vías urinarias superiores. La gravedad y ubicación del dolor puede variar de un paciente a otro debido al tamaño del cálculo, su ubicación, el grado de obstrucción, la agudeza de ésta y la variación en la anatomía individual (p. ej., pelvis intrarrenal en comparación con extrarrenal). La carga del cálculo no se correlaciona con la gravedad de los síntomas. A menudo, pequeños cálculos ureterales se presentan con fuerte dolor, mientras que grandes cálculos coraliformes pueden estar presentes con dolor sordo o incomodidad en la fosa renal.

Con frecuencia, el dolor es de inicio abrupto y agudo, y puede despertar a un paciente del sueño. La intensidad del dolor empeora por la naturaleza inesperada de su inicio. Con frecuencia, los pacientes se mueven de manera constante a posiciones inusuales en un intento de aliviar el dolor. Este


Cálculo
Dolor
en la fosa
renal
Vejiga
Dolor
en el testículo
Dolor
en la fosa
renal
Cálculo
Dolor RLQ
Vejiga
Dolor
en la fosa
renal
Dolor RLQ
Irradiación del dolor
al escroto o la vulva
Vejiga
Cálculo

▲ **Figura 17.7.** Irradiación del dolor con varios tipos de cálculo ureteral. ***Parte superior izquierda:*** cálculo ureteropélvico. Dolor fuerte en el ángulo costovertebral debido a distensión capsular y pélvica; dolor renal y uretral agudo por hiperperistalsis del músculo liso de cálices, pelvis y uréter, con dolor que irradia a lo largo del uréter (y en el testículo, porque la inervación al riñón y los testículos es la misma). El testículo está hipersensible. ***Parte superior derecha:*** cálculo ureteral medio. Igual que el descrito antes, pero con más dolor en el cuadrante abdominal inferior. ***Izquierda:*** cálculo ureteral bajo. Igual que el descrito antes, con dolor que irradia en vejiga, vulva o escroto. La pared escrotal es hiperestética. La sensitividad testicular está ausente. Cuando el cálculo se acerca a la vejiga, se desarrollan tenesmo vesical y polaquiuria con ardor al orinar, como resultado de inflamación de la pared vesical alrededor del orificio ureteral.

movimiento contrasta con la falta de movimiento de algunos pacientes con signos peritoneales; este tipo de paciente queda en una posición estacionaria.

Los síntomas de cólico renal agudo dependen de la ubicación del cálculo; es posible que varias regiones se vean afectadas: cáliz renal, pelvis renal, uréter superior y medio, además del distal. Una excepción es la progresión ordenada de síntomas mientras un cálculo baja por las vías urinarias.

1. Cáliz renal: cálculos u otros objetos en cálices o divertículos caliceales pueden causar obstrucción y cólico renal. En general, los cálculos que no obstruyen sólo causan dolor de manera periódica, debido a la obstrucción intermitente. El dolor es profundo, sordo en la fosa renal o la espalda, y puede variar de una fuerte a una leve intensidad. Es posible que el dolor se exacerbe después del consumo de grandes cantidades de líquido. Las radiografías tal vez no revelen evidencia de obstrucción a pesar de las quejas del paciente de síntomas intermitentes. Sigue siendo poco claro cuánto de este dolor se relaciona con irritación local de la mucosa, lo que activa quimiorreceptores. La presencia de infección o inflamación en el cáliz o el divertículo (como leche de calcio), además de la obstrucción, pueden contribuir a la percepción del dolor. En ocasiones, los cálculos caliceales producen perforación espontánea con urinoma, fistula o formación de abscesos.

Los cálculos caliceales suelen ser pequeños y cuantiosos, y al parecer, pueden expulsarse de manera espontánea. La retención a largo plazo contra el flujo de la orina y contra las fuerzas de gravedad y la peristalsis anterógrada sugiere un elemento obstructor significativo. El tratamiento efectivo a largo plazo requiere extracción del cálculo y eliminación del componente obstructor.

El alivio del dolor se ha reportado en muchos pacientes después de SWL para pequeños cálculos caliceales sintomáticos. Por tanto, si un paciente sigue quejándose de dolor por un pequeño cálculo caliceal, el tratamiento con SWL puede estar justificado para diagnóstico y tratamiento. Se han usado con éxito las técnicas percutánea, retrógrada y laparoscópica en el tratamiento de cálculos en los cálices o divertículos caliceales.

2. Pelvis renal: los cálculos en la pelvis renal >1 cm de diámetro suele obstruir la unión ureteropélvica, causando por lo general fuerte dolor en el ángulo costovertebral, apenas lateral al músculo sacroespinal y debajo de la costilla 12. Este dolor puede variar de sordo a excruciante y suele ser constante, monótono y difícil de ignorar. A menudo irradia a la fosa renal y también en sentido anterior al cuadrante abdominal ipsilateral superior. Puede confundirse con cólico biliar o colecistitis, si se encuentra en el lado derecho, y con gastritis, pancreatitis aguda o úlcera péptica, si se encuentra en el izquierdo, sobre todo si el paciente tiene anorexia, náuseas o vómito relacionados. La obstrucción adquirida o congénita de la unión ureteropélvica puede causar una constelación similar de síntomas. Con frecuencia, los síntomas ocurren de manera intermitente después de un exceso de bebidas o consumo de grandes cantidades de líquido.

Los cálculos coraliformes parciales o completos que están presentes en la pelvis renal no siempre son obstructivos. En ausencia de obstrucción, estos pacientes tienen, de manera sorprendente, pocos síntomas, como dolor en la fosa renal o dorsalgia. Las infecciones recurrentes de las vías urinarias con frecuencia culminan en una evaluación radiográfica con el descubrimiento de un cálculo grande. Si se le deja sin tratar, estos cálculos coraliformes "silenciosos" a menudo llevan a morbidad significativa, incluido deterioro renal, complicaciones infecciosas, o ambos.

3. Uréteres superior y medio: los cálculos u otros objetos en el uréter superior o medio a menudo causan dolor intenso y agudo (ángulo costovertebral) o dolor en la fosa renal. El dolor puede ser más intenso e intermitente si el cálculo está avanzando hacia abajo, al uréter, y causando obstrucción intermitente. Un cálculo que se aloja en un sitio determinado puede causar menos dolor, sobre todo si sólo obstruye de manera parcial. Los cálculos estacionarios que producen obstrucción de grado elevado pero constante pueden permitir reflejos autorregulatorios y flujo retrógrado pielovenoso y pielolinfático para descomprimir las vías superiores, con reducción en la presión intraluminal, lo que alivia de manera gradual el dolor. El dolor relacionado con cálculos ureterales a menudo se proyecta a las regiones dermatómicas y de la raíz del nervio raquídeo correspondientes. Por tanto, el dolor debido a los cálculos ureterales superiores irradia a la región lumbar y a la fosa renal. Los cálculos del uréter medio tienden a causar dolor que irradia en sentido caudal y anterior hacia el abdomen medio e inferior de una manera curva y en forma de banda. Al principio, esta banda es paralela al margen costal inferior, pero se desvía en sentido caudal hacia la pelvis ósea y el ligamento inguinal. El dolor puede imitar apendicitis aguda si se encuentra a la derecha o diverticulitis aguda, si se encuentra a la izquierda, sobre todo si están presentes síntomas gastrointestinales concomitantes.

4. Uréter distal: los cálculos en el uréter inferior a menudo causan dolor que irradia a la ingle o el testículo en hombres y a los labios mayores en mujeres. Este dolor referido suele generarse a partir de la rama ilioinguinal o genital de los nervios genitofemorales. El diagnóstico puede confundirse con torsión testicular o epididimitis. Los cálculos en el uréter intramural pueden imitar cistitis, uretritis o prostatitis al causar dolor suprapúbico, polaquiuria, tenesmo vesical, disuria, estranguria o hematuria macroscópica. No son poco comunes los síntomas intestinales. En mujeres, el diagnóstico puede confundirse con dolor menstrual, infección genital femenina y quistes ováricos rotos o torcidos. Las estenosis del uréter distal a partir de radiación, lesión quirúrgica o procedimientos endoscópicos previos pueden presentarse con síntomas similares. Es probable que este patrón de dolor se deba a la inervación similar del uréter y la vejiga.

B. Hematuria

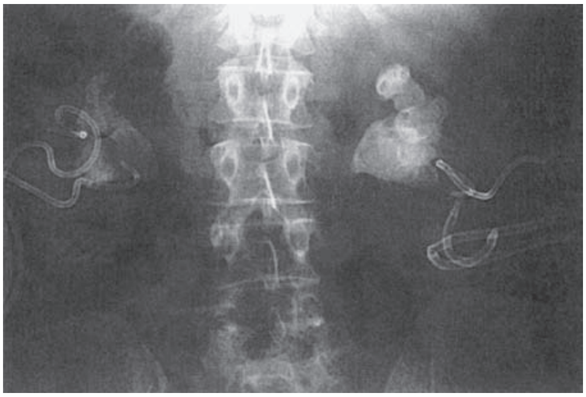
Un análisis de orina completo ayuda a confirmar el diagnóstico de cálculos urinarios, al evaluar si hay hematuria y cristaluria y documentar el pH urinario. Con frecuencia, los pacientes admiten que presentan hematuria macroscópica intermitente u orina ocasional con color de té (sangre vieja). La mayoría de los pacientes tiene por lo menos microhematuria. En contadas ocasiones (en 10 a 15% de los casos), la obstrucción ureteral completa se presenta sin microhematuria.

C. Infección

Los cálculos de fosfato de magnesio y amoniaco (estruvita) son sinónimos de cálculos infecciosos. Por lo general, se les relaciona con infecciones por *Proteus, Pseudomonas, Providencia, Klebsiella* y *Staphylococcus*. En contadas ocasiones, si acaso, se relacionan con infecciones por *E. coli*. Los de fosfato de calcio son la segunda variedad de cálculos relacionados con infecciones. A los de fosfato de calcio con pH de orina <6.4 suele considerárseles como cálculos de brucita, mientras que los cálculos infecciosos de apatita tienen un pH urinario > 6.4. En contadas ocasiones, los cálculos de matriz con componentes cristalinos mínimos están relacionados con infecciones de las vías urinarias. Sin embargo, todos los cálculos pueden estar relacionados con infecciones secundarias a obstrucción y estasis proximal al cálculo ofensor. Los antibióticos dirigidos por cultivo deben administrarse antes de la intervención electiva.

La infección puede ser un factor contribuyente a la percepción del dolor. Las bacterias uropatogénicas alteran la peristalsis ureteral mediante la producción de exotoxinas y endotoxinas. La inflamación local debida a infección puede llevar a la activación de un quimiorreceptor y a la percepción de dolor local, con su patrón de dolor referido correspondiente.

1. Pionefrosis: los cálculos obstructores pueden culminar en el desarrollo de pionefrosis. A diferencia de la pielonefritis, la pionefrosis incluye orina purulenta en un sistema colector obstruido. Se trata de una forma extrema de hidronefrosis infectada. La presentación es variable y puede ir de bacteriuria asintomática a urosepticemia florida. Los urocultivos vesicales llegan a ser negativos. Las investigaciones radiográficas a menudo se diagnostican de manera errónea. La ecografía renal puede guiarse de modo incorrecto debido al aspecto no específico y variable de la pionefrosis. La aspiración de orina renal es la única manera de hacer un diagnóstico definitivo. Si el tratamiento se observa en el momento de una nefrolitotomía percutánea, el procedimiento debe abortarse para permitir el drenado percutáneo adecuado y el tratamiento con antibióticos intravenosos apropiados (figura 17.8). Si no se reconoce y se deja sin tratar, puede desarrollarse pionefrosis en una fístula renocutánea.



▲ **Figura 17.8.** Cálculos renales bilaterales vistos en una radiografía exploratoria con varias sondas de nefrostomía percutánea bilateral para drenar varias pionefrosis bilaterales.

2. Pielonefritis xantogranulomatosa: la pielonefritis xantogranulomatosa está relacionada con obstrucción e infección. En una última instancia, se trata de un diagnóstico patológico con macrófagos esponjosos característicos. Una tercera parte de los pacientes se presenta con cálculos; dos terceras partes se presentan con dolor en la fosa renal, fiebre y escalofríos; casi la mitad de los pacientes se presenta con bacteriuria persistente. Por lo general, el análisis de orina muestra cuantiosos leucocitos y eritrocitos. Este tratamiento es un imitador común de otros estados patológicos del riñón. Suele presentarse de manera unilateral. Los procedimientos laparoscópicos o de cirugía abierta, como una nefrectomía simple para función mínima o no renal, pueden resultar un reto debido a tejidos reactivos marcados y extensos.

D. Fiebre relacionada

La relación de cálculos urinarios con fiebre es una urgencia médica relativa. Los signos de septicemia clínica son variables e incluyen fiebre, taquicardia, hipotensión y vasodilatación cutánea. El dolor a la palpación del ángulo costovertebral puede ser marcado con obstrucción aguda de las vías superiores; sin embargo, no puede dependerse de que esté presente en casos de obstrucción a largo plazo. En estos casos, una masa puede ser palpable debido a un riñón demasiado hidronefrótico. La fiebre relacionada con la obstrucción de las vías urinarias requiere descompresión inmediata. Puede realizarse con una sonda retrógrada (doble J, o una variedad externalizada para que sirva como puerto para recolecciones selectivas de orina, inyección de material de contraste, o ambos). Si no se tiene éxito con las manipulaciones retrógradas, se requiere la inserción de una sonda de nefrostomía percutánea.

E. Náusea y vómito

La obstrucción de las vías superiores suele relacionarse con náuseas y vómito. Se requieren líquidos intravenosos para restaurar a un estado euvolémico. No deben usarse líquidos intravenosos para forzar diuresis en un intento de atraer un cálculo ureteral hacia el uréter. La peristalsis ureteral efectiva requiere coaptación de las paredes ureterales y es más efectiva en un estado euvolémico.

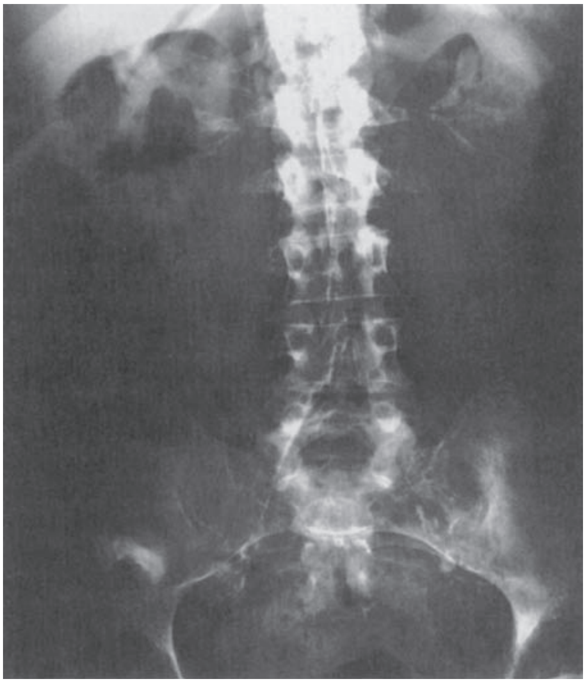
▶ Situaciones especiales

A. Trasplante renal

Los cálculos urinarios relacionados con trasplante renal son raros. Los nervios perirrenales se seccionan en el momento de la cosecha renal. En estos pacientes, no se encuentra el cólico renal clásico. Por lo general, se admite a los pacientes con el posible diagnóstico de rechazo de injerto. Sólo después de la evaluación radiográfica y ecográfica adecuada, se hace el diagnóstico correcto (figura 17.9).

B. Embarazo

El cólico renal es la causa no obstétrica más común de dolor abdominal agudo durante el embarazo (figura 17.10). A pesar de la hipercalciuria marcada que se relaciona con el embarazo, los cálculos son más o menos raros, con una incidencia aproximada de 1:1 500 embarazos. Las mujeres con urolitiasis



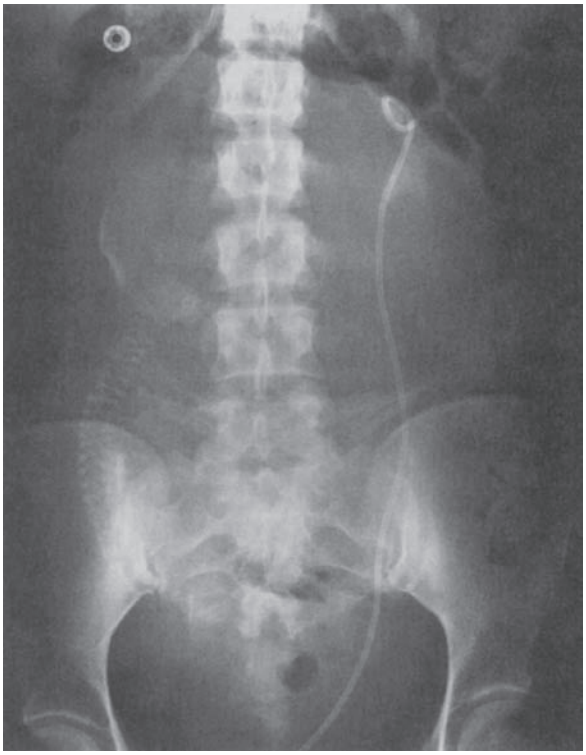
▲ **Figura 17.9.** Radiografía abdominal exploradora que muestra cálculos renales en un trasplante renal en la fosa ilíaca derecha. Obsérvese la vasculatura renal naciente con calcificaciones marcadas secundarias a diabetes.

conocida no tienen un riesgo mayor de cálculos durante el embarazo. Se ha sabido que la mayor carga filtrada de calcio, ácido úrico y sodio de 25 a 50% a partir del aumento en la filtración glomerular relacionada con el embarazo es un factor responsable en el desarrollo de cálculos.

El feto requiere consideraciones especiales relacionadas con los posibles peligros de exposición a radiación (sobre todo durante el primer trimestre), medicamentos, anestesia e intervención quirúrgica. Casi 90% de los cálculos sintomáticos se presentan durante el segundo y tercer trimestres. Pueden realizarse investigaciones iniciales con ecografía renal y radiografías abdominales limitadas si se usa protección apropiada. El tratamiento requiere el equilibrio entre la seguridad del feto y la salud de la madre. Pueden tomarse medidas temporales, bajo anestesia local, para aliviar la obstrucción de las vías superiores con endoprótesis en doble J o una sonda de nefrostomía percutánea. Por lo general, el tratamiento puede demorarse hasta después del parto.

C. Dismorfia

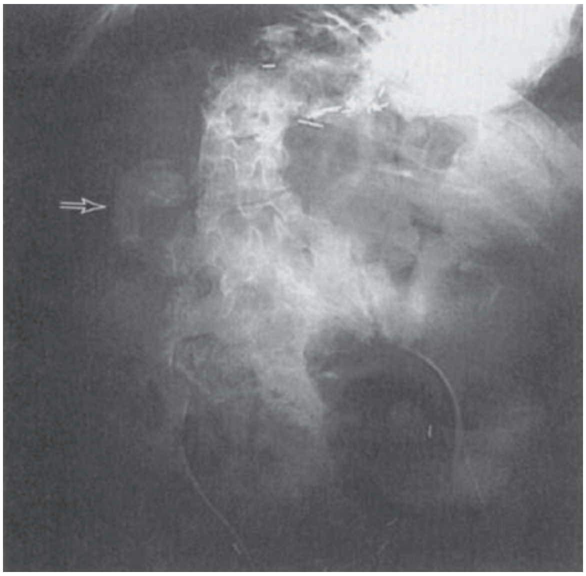
Los pacientes con dismorfia esquelética grave congénita (espina bífida, mielomeningocele, parálisis cerebral) o adquirida (artritis, lesiones traumáticas de la médula espinal) y cálculos urinarios concomitantes representan una situación clínica única que requiere consideraciones especiales (figura 17.11). Estas anormalidades esqueléticas pueden imposibilitar el posicionamiento apropiado para SWL o los métodos percutáneos. Los cálculos en el lado cóncavo de un paciente con escoliosis marcada pueden excluir el acceso de la punción percutánea entre la costilla y la espina ilíaca posterosuperior. Tal vez las manipulaciones retrógradas deban realizarse con endoscopios flexibles debido a contracturas marcadas, que imposibilitan el posicionamiento de litotomía dorsal convencional. Muchos de estos pacientes han sido sometidos a derivación urinaria supravesical, de modo que el acceso retrógrado puede ser limitado. Entre los riesgos que deben atenderse se incluyen hipercalciuria relacionada con inmovilización, deshidratación relativa debida a los intentos de los pacientes o los asistentes de reducir la disuria en los dispositivos colectores externos, y la posible incapacidad de beber sin ayuda. Una evaluación metabólica completa es aún más importante, porque puede ser difícil o imposible remediar estas restricciones sociales y físicas.



▲ **Figura 17.10.** Radiografía de exploración que muestra cálculos renales izquierdos con endoprótesis ureteral de doble J en el lugar. En esta paciente embarazada pueden apreciarse las estructuras fetales óseas.

D. Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de cálculos urinarios. Los procedimientos de desviación quirúrgica pueden causar hiperoxaluria. La ganancia o pérdida de peso masiva también puede precipitar el desarrollo de cálculos. La obesidad limita el diagnóstico y las opciones de tratamiento. Un panículo adiposo grande puede limitar la exploración física y guiar las incisiones de manera errónea. La exploración ecográfica está impedida por la atenuación de rayos ecográficos. La CT, la resonancia magnética nuclear, las mesas fluoroscópicas y los litotriptores tienen limitacio-



▲ **Figura 17.11.** Radiografía abdominal de exploración que muestra un cálculo renal derecho (*flecha*) en un paciente con fuerte cifoescoliosis. El compromiso respiratorio limitaba la colocación del paciente para cirugía.

nes de peso, y es posible que los pacientes que pesan más de 135 kg (300 libras) no resulten adecuados para el diagnóstico y tratamiento con estos recursos. Los litotriptores estándar tienen longitudes focales < 15 cm entre la fuente de energía y el destino en F2, lo que suele volver desafiante el tratamiento de pacientes obesos. Un panículo adiposo anterior y grande limita el posicionamiento prono en los litotriptores. Tal vez las vainas de Amplatz de nefrostomía estándar no sean lo bastante largas para entrar en el sistema colector. Quizá sea necesario que se avancen estas vainas muy debajo de la piel o que se usen vainas largas especializadas con nefroscopios largos. Una sutura pesada colocada de antemano facilita la remoción de esas vainas.

Los riesgos de la anestesia son mayores y tal vez se necesiten respiradores de alta presión si se coloca a los pacientes en posición prona para un procedimiento percutáneo. La colocación cuidadosa para los procedimientos abiertos ayuda a reducir la probabilidad de lesiones por aplastamiento y la rabdomiolisis relacionada. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de complicaciones anestésicas. Debe considerarse la profilaxis posquirúrgica para complicaciones tromboembólicas.

E. Riñón poliquístico medular

La poliquistosis renal medular es un trastorno común caracterizado por ectasia tubular relacionada con quistes parenquimatosos y hendiduras que predisponen a nefrolitiasis en 50% de los pacientes afectados. Con más frecuencia consiste en un tratamiento asintomático; sin embargo, puede presentarse con cólico renal, hematuria o infección de las vías urinarias. Se trata de un diagnóstico radiográfico. El tratamiento puede afectar a papilas selectas o, con más frecuencia, puede ser global. Una evaluación metabólica completa ayuda a dirigir el procedimiento médico apropiado.

F. Acidosis tubular renal

Hay tres tipos principales de acidosis tubular renal: I, II y IV. El tipo I está relacionado con cálculos renales.

Los pacientes con acidosis tubular renal tipo I se presentan con acidemia persistente y un valor bajo de bicarbonato sérico no explicado por hiperventilación o insuficiencia renal conocida. El diagnóstico debe sospecharse en quienes tienen antecedentes familiares conocidos, hipocitraturia grave, nefrocalcinosis, poliquistosis renal medular o pH de orina en ayuno > 6.0 en ausencia de infección. Por lo general, los pacientes se presentan con nefrolitiasis (fosfato de calcio), nefrocalcinosis u osteomalacia (o una combinación de éstas). Esta enfermedad puede adquirirse en la adultez o heredarse con un patrón autosómico dominante. El diagnóstico se confirma mediante la evaluación de la respuesta del paciente a una carga ácida. Esto suele producirse por una carga rápida oral de cloruro de amonio (0.1 g/kg en una hora). La dosis puede administrarse antes de ir a dormir por la noche; se instruye al paciente para que ayune hasta que se obtengan una segunda muestra de orina de la mañana y la concentración de bicarbonato sérico. Una persona normal responde mediante la eliminación de la carga ácida en la orina, lo que produce un pH urinario < 5.3. Puede decirse que quienes no responden de esta manera tienen una acidosis tubular renal de tipo I. Además, el diagnóstico debe cuestionarse en quienes tienen valores normales de citrato. El tratamiento está centrado en el reemplazo de la base con soluciones de citrato de potasio o bicarbonato de potasio. Las concentraciones de citrato urinario pueden usarse para vigilar el tratamiento efectivo.

G. Tumores relacionados

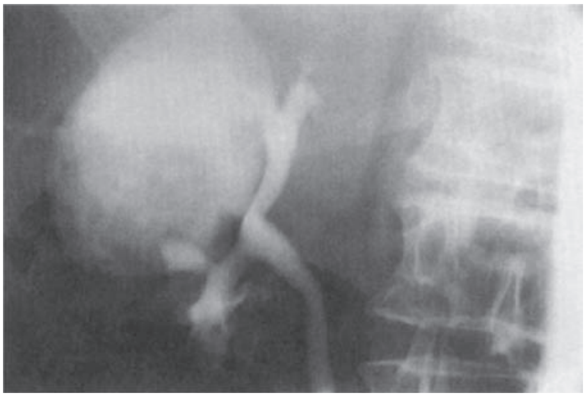
El carcinoma epidermoide de las vías urinarias superiores es poco común pero ha estado relacionado con cálculos. La irritación crónica debida a los cálculos o a infección pueden ser factores contribuyentes. Los cálculos de las vías superiores pueden predisponer a los pacientes a carcinoma de células de transición.

H. Pacientes pediátricos

Los cálculos urinarios son poco comunes en niños. Debe emprenderse una evaluación metabólica completa y detallada. El análisis de cálculos es muy útil para dirigir estas investigaciones. Los niños prematuros y a quienes se les administra furosemida mientras se encuentran en la unidad de cuidados intensivos neonatales están en mayor riesgo de desarrollar urolitiasis. El tratamiento puede estar limitado por el tamaño del endoscopio. Los datos preliminares muestran que no hay cambio en el crecimiento renal después de SWL.

I. Divertículos caliceales

Los divertículos pielocaliceales son eventraciones quísticas que contienen orina de las vías superiores que se encuentran dentro del parénquima renal; se comunican mediante un canal estrecho en el principal sistema colector (figura 17.12).

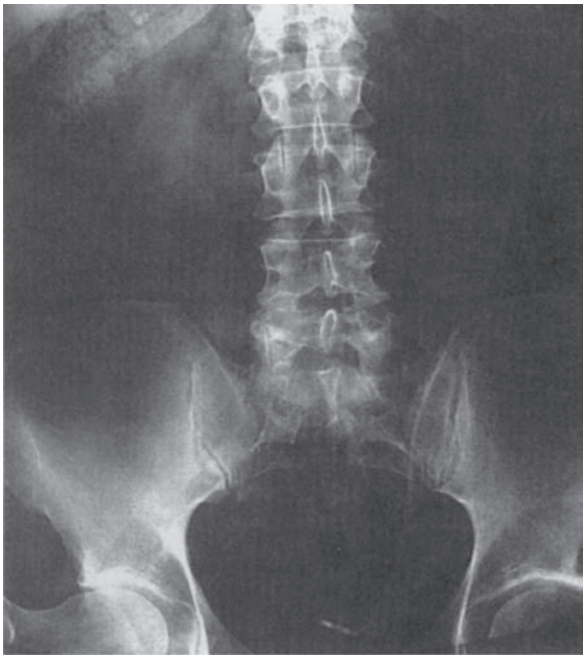


▲ **Figura 17.12.** Pielografía intravenosa que muestra divertículos caliceales derechos sintomáticos con cuantiosos cálculos pequeños.

Estos divertículos ocurren en 0.2 a 0.5% de la población y tienen un origen congénito; hasta 40% están relacionados con cálculos. Los divertículos de tipo I son los más comunes y están relacionados de cerca con los cálices menores. Los divertículos de tipo II tienen una comunicación directa con la pelvis renal y tienden a ser más grandes y sintomáticos. Los divertículos caliceales suelen ser asintomáticos, pero los pacientes pueden quejarse de dolor en la fosa renal o infecciones recurrentes en las vías urinarias. Con frecuencia, muchos cálculos pequeños, más que un cálculo solitario, se encuentran en estas cavidades obstruidas. Cuando se requirió intervención en el pasado, el tratamiento era con nefrectomía, heminefrectomía o retiro del techo con cirugía abierta. Hoy en día se usan medidas menos invasivas. Las comunicaciones con el sistema colector se detectan y puede ser difícil localizarlas mediante un método retrógrado. El acceso retrógrado al divertículo del polo superior se ha hecho con éxito. Lo que sorprende es que el tratamiento puede tener éxito con SWL si los fragmentos del cálculo son lo bastante pequeños para expulsarse sin problemas. Con más frecuencia, el acceso percutáneo y, en épocas más recientes, los medios laparoscópicos se usan con éxito. La dilatación del cuello caliceal, la cauterización directa, la esclerosis del epitelio caliceal o estas dos últimas juntas pueden ayudar a reducir los índices de recurrencia de los cálculos.

J. Malformaciones renales

Las variantes anatómicas renales, como los riñones ectópicos, incluido el riñón en herradura y el pélvico, predisponen a cálculos renales debido a la alteración del drenado urinario. Al parecer, los síntomas de dolor no son diferentes de los reportados en pacientes con riñones en posición normal. El diagnóstico radiográfico puede dificultarse debido a la ubicación inesperada de los uréteres y riñones (figura 17.13). Si es posible apuntar a los cálculos con SWL, la mayor parte de los fragmentos de cálculo pasan con facilidad, lo que no es sorprendente. El acercamiento a las cargas grandes de cálculos debe hacerse de manera percutánea, como en los riñones de posición normal. La obstrucción severa del conducto de salida debe corregirse mediante laparoscopia o cirugía abierta, y los cálculos concomitantes pueden extirparse en el mismo entorno. Debe apreciarse la vasculatura aberrante antes de que se emprendan los procedimientos percutáneo, laparoscópico y abierto.



▲ **Figura 17.13.** Radiografía abdominal de exploración que muestra riñón en herradura con desviación ureteral lateral y endoprótesis ureteral en doble J. Las calcificaciones extraóseas son cálculos caliceales inferiores izquierdos.

▶ Evaluación

A. Diagnóstico diferencial

Los cálculos urinarios pueden imitar otros estados patológicos retroperitoneales y peritoneales. Debe hacerse un diagnóstico diferencial completo de síndrome abdominal agudo, embarazos ectópico y no reconocido, trastornos ováricos patológicos, como quistes ováricos torcidos, enfermedad diverticular, obstrucción intestinal, cálculos biliares con y sin obstrucción, úlcera péptica, embolia aguda de la arteria renal y aneurisma aórtico abdominal, por mencionar unos cuantos. Deben buscarse signos peritoneales durante la exploración física.

B. Antecedentes

Una evaluación adecuada requiere antecedentes médicos completos. Debe evaluarse la naturaleza del dolor, incluido su inicio; carácter; posible radiación; actividades que exacerban o alivian el dolor; náuseas, vómito o hematuria macroscópica relacionados, y antecedentes de dolor similar. Los pacientes con cálculos previos a menudo tienen tipos de dolor similares en el pasado, pero no siempre.

C. Factores de riesgo

1. Cristaluria: la cristaluria es un factor de riesgo para cálculos. Los formadores de cálculos, sobre todo quienes tienen cálculos de oxalato de calcio, a menudo excretan más cristales de oxalato de calcio, y esos cristales son más grandes de lo normal (> 12 μm). El índice de formación de cálculos es proporcional al porcentaje de cristales grandes y de agregados de cristales. La producción de cristales se determina mediante la saturación de cada sal y la concentración urinaria de inhibidores y promotores. Las muestras de orina deben ser frescas; deben centrifugarse y examinarse de inmediato para obtener resultados óptimos. Los cristales de cistina son hexagonales; los cálculos de estruvita tienen el aspecto de la tapa de un ataúd; los cálculos de brucita ($CaHPO_4$) parecen astillas y pueden agregarse con un centro parecido a rayos; los cristales de apatita de calcio $(Ca)_5(PO_4)_3(OH)$, y ácido úrico tienen el aspecto de polvo amorfo, porque los cristales son muy pequeños; los cálculos de oxalato de calcio dihidratado son bipiramidales; y los de oxalato de calcio monohidratado son óvalos bicóncavos pequeños con el aspecto de pesas. Los cristales de cistina y estruvita siempre son anormales y requieren investigación adicional. Otros cristales se encuentran con frecuencia en análisis de orina normales.

2. Factores socioeconómicos: los cálculos renales son más comunes en los países desarrollados, industrializados. Los inmigrantes de naciones menos industrializadas poco a poco aumentan su incidencia de cálculos y, con el tiempo, se equiparan con las de la población nativa. El uso de agua desmineralizada no reduce la incidencia de cálculos urinarios.

3. Dieta: la dieta puede tener un impacto significativo en la incidencia de cálculos urinarios. A medida que aumenta el ingreso *per cápita*, la dieta promedio cambia, con aumento en ácidos grasos saturados e insaturados; aumento de proteínas animales y azúcares; y reducción de la fibra dietética, proteínas vegetales y carbohidratos no refinados. Una dieta menos densa en energía puede reducir la incidencia de cálculos. Este hecho se ha documentado durante los años de guerra, cuando dietas con cantidades mínimas de grasas y proteínas llevaban a reducción de la incidencia de cálculos. Los vegetarianos pueden tener menor incidencia de cálculos urinarios. La ingesta elevada de sodio está relacionada con mayores cantidades en la orina de sodio y calcio pH más elevado y menor excreción de citrato; esto aumenta la probabilidad de la cristalización de sales de calcio porque es mayor la saturación urinaria de urato monosódico y fosfato de calcio (brucita). La ingesta de orina y la diuresis pueden tener un efecto en la urolitiasis. La diuresis promedio diaria en los formadores de calcio es 1.6 L/d.

4. Ocupación: la ocupación puede tener impacto en la incidencia de cálculos urinarios. Los médicos y otros oficinistas tienen mayor incidencia de cálculos, en comparación con los obreros y trabajadores manuales. Este dato puede estar relacionado con diferencias en la dieta, pero también puede relacionarse con la actividad física; ésta puede agitar la orina y desprender los agregados de cristal. Los individuos expuestos a temperaturas elevadas pueden desarrollar concentraciones elevadas de solutos debido a deshidratación, que pueden tener impacto en la incidencia de cálculos.

5. Clima: los individuos que viven en climas cálidos son propensos a deshidratación, lo que produce un aumento en la incidencia de cálculos urinarios, sobre todo de ácido úrico. Aunque el calor puede causar ingesta más elevada de líquidos, la pérdida de sudor lleva a menores volúmenes de orina. Por lo general, los climas cálidos exponen a las personas a mayor cantidad de luz ultravioleta, lo que aumenta la producción de vitamina D_3. La mayor excreción de calcio y oxalato se han correlacionado con aumento en el tiempo de exposición a la luz solar. Este factor tiene más impacto en personas de piel clara y puede ayudar a explicar por qué los afroestadounidenses en Estados Unidos tienen menor incidencia de cálculos. Es posible que el calentamiento global aumente la incidencia de urolitiasis.

6. Antecedentes familiares: un antecedente familiar de cálculos urinarios se relaciona con aumento en la incidencia de cálculos renales. Un paciente con cálculos tiene el doble de posibilidades, en comparación con una cohorte libre de cálculos, de tener por lo menos un pariente de primer grado con cálculos renales (30%, en comparación con 15%). Quienes cuentan con antecedentes familiares de cálculos tienen mayor incidencia de recurrencias múltiples y tempranas. Los cónyuges de pacientes con cálculos de oxalato de calcio presentan mayor incidencia de cálculos; esto puede relacionarse con factores ambientales o dietéticos. En estudios grandes de gemelos idénticos se ha encontrado que >50% de cálculos tienen un componente genético significativo. Nueva evidencia está mostrando una relación significativa entre cálculos urinarios y enfermedad cardiovascular.

7. Medicamentos: un historial completo de medicamentos administrados puede proporcionar conocimientos valiosos sobre la causa de los cálculos urinarios. El medicamento antihipertensivo triamtereno se ha encontrado como componente de varios fármacos, y se ha relacionado con cálculos urinarios de manera creciente. El uso a largo plazo de antiácidos que contienen sílica se ha relacionado con el desarrollo de cálculos de silicato. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden estar relacionados con urolitiasis (10 a 20% de incidencia). No se conoce el efecto a largo plazo de los medicamentos que contienen sodio y calcio en el desarrollo de cálculos renales. Los inhibidores de la proteasa en pacientes inmunodeprimidos están relacionados con cálculos radiolúcidos.

D. Exploración física

Una exploración física detallada es un componente esencial de la evaluación de cualquier paciente en quien se sospechan cálculos urinarios. El paciente que se presenta con cólico renal agudo suele experimentar dolor agudo, a menudo con intentos por encontrar alivio en posiciones diversas, con frecuencia extrañas. Este hecho ayuda a diferenciar a pacientes con este tratamiento de los que padecen peritonitis, que tienen miedo de moverse. Los componentes sistémicos del cólico renal pueden ser obvios, con taquicardia, sudoración y náusea a menudo prominentes. El dolor a la palpación en el ángulo costovertebral puede ser evidente. Es posible que pacientes con cálculos urinarios obstructivos antiguos e hidronefrosis grave presenten una masa abdominal palpable.

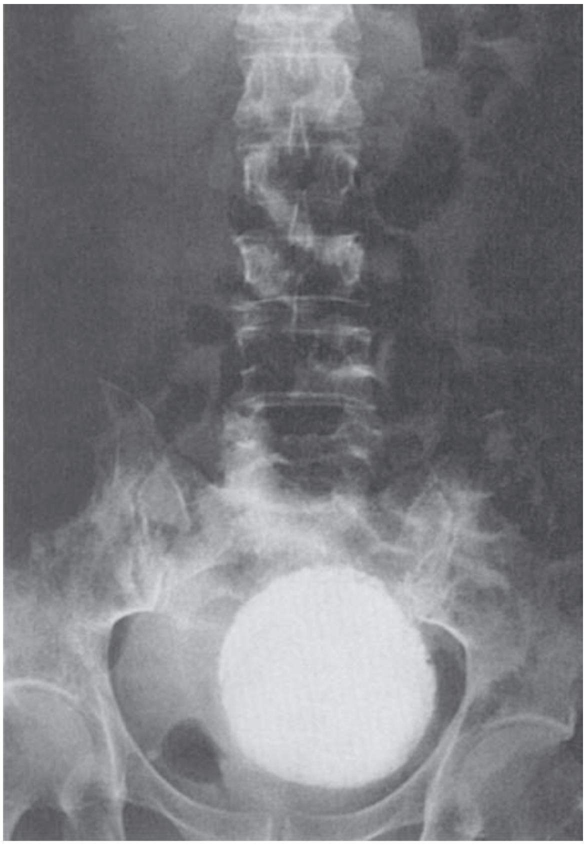
Fiebre, hipotensión y vasodilatación cutánea. En estos casos hay una necesidad urgente de descompresión de las vías urinarias obstruidas, de reanimación intravenosa masiva con líquidos y de antibióticos intravenosos. En ocasiones se necesita apoyo de cuidados intensivos.

Una exploración abdominal completa debe excluir otras causas de dolor abdominal. Tumores abdominales, aneurismas aórticos abdominales, discos lumbares herniados y embarazo pueden imitar los cólicos renales. El dolor referido puede ser similar debido a las rutas neurales aferentes comunes. El íleo intestinal puede estar relacionado con cólico renal u otros procesos intraperitoneales o retroperitoneales. Debe realizarse la palpación de la vejiga, porque la retención urinaria puede presentarse con dolor similar a cólico renal. Las hernias inguinales encarceladas, la epididimitis, la orquitis y los estados patológicos pélvicos femeninos pueden imitar la urolitiasis. Una exploración rectal ayuda a excluir otros trastornos patológicos.

E. Investigaciones radiológicas

1. Tomografía computarizada: las CT en espiral y sin contraste son ahora la modalidad imagenológica de elección en pacientes que se presentan con cólico renal agudo. Es rápida y ahora es menos costosa que una pielografía intravenosa (IVP); capta otras estructuras peritoneales y retroperitoneales y es de ayuda cuando el diagnóstico es incierto. No depende de un técnico radiológico experimentado para obtener vistas oblicuas apropiadas cuando hay confusión con gas intestinal superyacente en un abdomen no preparado. No hay necesidad de contraste intravenoso. Los cálculos ureterales distales pueden confundirse con flebolitos. La posición prona ayuda a diferenciar cálculos retenidos en la unión ureterovesical de los cálculos que ya se han expulsado a la vejiga urinaria. Las imágenes sin contraste no ofrecen los mismos detalles anatómicos que una IVP (p. ej., un sistema colector bífido) que pueden ser importantes en la planeación de la intervención. Si el material de contraste intravenoso se usa durante el estudio, una radiografía KUB o una reconstrucción tridimensional puede dar información adicional útil. Los cálculos de ácido úrico no tienen un aspecto diferente de los de oxalato de calcio. Los cálculos de matriz tienen las cantidades adecuadas de calcio como para visualizarse con facilidad en una CT. HU puede ayudar a predecir el tipo de cálculo y su dureza. Por ejemplo, los cálculos de oxalato de calcio monohidratado suelen tener HU > 1000, mientras que el de los cálculos de ácido úrico es < 500. El uso creciente de la CT también ha aumentado la exposición a la radiación de pacientes con cálculos, sobre todo quienes tienen enfermedad recurrente. Las CT deben utilizarse cuando se tiene duda del diagnóstico y no debe utilizársele de manera rutinaria para diagnóstico o vigilancia.

2. Pielografía intravenosa: una IVP puede documentar nefrolitiasis y, al mismo tiempo, la anatomía de las vías superiores. En muy pocas ocasiones se usa con la extendida disponibilidad de CT y la ecografía. De manera errónea, puede suponerse que las calcificaciones extraóseas en las radiografías son cálculos de las vías urinarias (figura 17.14). En las vistas oblicuas se diferencia con facilidad entre los cálculos biliares y los del riñón derecho. La mayoría de los médicos puede interpretar las placas estáticas impresas. Como anécdota, se han expulsado de manera espontánea pequeños cálculos ureterales durante estos estudios. Una preparación intestinal inadecuada, relacionada con íleo y aerofagia, además de la falta de técnicos disponibles, puede llevar a un estudio menos que ideal cuando se obtiene durante un cólico renal agudo. Una IVP planeada, demorada, puede producir un estudio superior.



▲ **Figura 17.14.** Radiografía abdominal de exploración que muestra calcificación extraósea grande que representa un fibroide uterino. Esto puede confundirse con facilidad con un cálculo vesical.

No es común que la ruptura aguda del fondo se relacione con un cálculo ureteral demasiado obstructor. Puede llevar a radiografías impactantes pero que carecen de importancia clínica, y no se requiere intervención específica. La ruptura puede precipitarse por la diuresis osmótica del medio de contraste intravenoso.

3. Tomografía: la tomografía renal es útil para identificar cálculos en el riñón cuando las vistas oblicuas no resultan útiles. Visualiza el riñón en un plano coronal a una distancia fija de la parte superior de la mesa radiográfica. La tomografía renal puede ayudar a identificar cálculos con opacificación deficiente o difíciles de apreciar secundarios a gas abdominal suprayacente u obesidad mórbida, cuando se obtenga una imagen tradicional con una radiografía KUB.

4. Radiografías KUB y ecografía dirigida: una radiografía KUB y el ultrasonido renal pueden tener la misma efectividad que una IVP o CT para establecer un diagnóstico. La exploración ecográfica debe dirigirse mediante la indicación de áreas sospechosas vistas en una radiografía KUB; sin embargo, es dependiente del operador. El uréter distal se visualiza con facilidad a través de una ventana acústica de una vejiga llena. Con estos estudios pueden apreciarse edema y pequeños cálculos omitidos en una IVP. Están desarrollándose nuevos estudios que comparan CT con ecografía para el diagnóstico agudo de cálculos urinarios.

5. Pielografía retrógrada: en ocasiones se necesita pielografía retrógrada para delinear la anatomía de las vías superiores y localizar cálculos pequeños o radiolúcidos perjudiciales. Con frecuencia, las ureterografías de bulbo filtran material de contraste de retorno a la vejiga, lo que produce un estudio inferior a lo óptimo. Al avanzar una sonda de intercambio angiográfica, con o sin la ayuda de una guía de 3 a 4 cm en el uréter, es una técnica alterna. Las imágenes fluoroscópicas intermitentes dirigen los volúmenes de inyección apropiados y ayudan a reducir la probabilidad de reflujo pielolinfático, pielosinusal y pielovenoso.

6. Resonancia magnética nuclear: La resonancia magnética nuclear es un estudio deficiente para documentar urolitiasis.

7. Gammagrafía nuclear: en épocas recientes se ha apreciado la utilidad de la gammagrafía nuclear de cálculos. Los marcadores de bisfosfonato pueden identificar aun pequeños cálculos que son difíciles de apreciar en una radiografía KUB convencional (figura 17.15). La absorción radiactiva diferencial dependiente de la composición del cálculo que se aprecia durante estudios *in vitro* no puede apreciarse en estudios *in vivo*. La gammagrafía nuclear no puede delinear la anatomía de las vías superiores con el detalle suficiente para ayudar a dirigir un plan terapéutico.

▶ Intervención

A. Observación conservadora

La mayor parte de los cálculos ureterales se expulsa y no requiere intervención. El paso espontáneo depende del tamaño, la forma y la ubicación del cálculo, y está relacionado con edema ureteral (que es probable que dependa del tiempo en que no ha progresado un cálculo). Los cálculos ureterales de 4 a 5 mm de tamaño tienen 40 a 50% de posibilidades de paso espontáneo. En contraste, los cálculos >6 mm tienen una posibilidad >15%. Esto no significa que un cálculo de 1 cm no se expulsa o que uno de 1 a 2 mm siempre se expulsa sin problemas.

El tratamiento médico para la expulsión (MET) ayuda a facilitar el paso espontáneo de cálculos ureterales. Un alfabloqueador, fármacos antiinflamatorios no esteroideos con o sin dosis bajas de esteroides se está volviendo el estándar de cuidado para optimizar el paso espontáneo de cálculos ureterales. Casi todos los cálculos se expulsan en un periodo de 6 semanas después del inicio de los síntomas. Los cálculos ureterales que se descubren en el uréter distal en el momento de la presentación tienen 50% de posibilidades de paso espontáneo, en contraste con 25 y 10% de posibilidades en el uréter medio y proximal, respectivamente.

B. Disolventes

La efectividad de los fármacos para disolución depende de la superficie del cálculo, el tipo de éste, el volumen de irrigadores y el modo de administración. Los fármacos orales para alcalinización son bicarbonato de sodio o potasio y citrato de potasio. Se debe tener cuidado adicional con pacientes susceptibles a insuficiencia cardiaca congestiva o insuficiencia renal. El citrato se metaboliza en bicarbonato y se convierte en diversas preparaciones. Algunas contienen citratos de potasio y sodio, además de ácido cítrico. Otras contienen citrato de sodio y ácido cítrico. Los alimentos no alteran la efectividad de estos fármacos. Como opción, el jugo de naranja alcaliniza la orina. La alcalinización intravenosa es efectiva con 1/6 molar de lactato de sodio.

La alcalinización intrarrenal puede realizarse con éxito bajo un sistema de baja presión (<25 cm de presión de agua). Esto podría lograrse mediante una sonda de nefrostomía o una sonda retrógrada externalizada. Entre los agentes se incluyen bicarbonato, 2 a 4 ampolletas en 1 litro de solución salina normal, que produce un pH urinario entre 7.5 y 9.0. La trometamina-E y la trometamina pueden producir pH urinarios de 8.0 a 10.5 y son muy efectivas con cálculos sensibles al pH, como en la litiasis de ácido úrico y cistina.

Los cálculos de cistina pueden disolverse con diversos tioles, como D-penicilamina (0.5% solución), *N*-acetilcisteína (2 a 5% solución) y alfa-mercaptopropionilglicina (solución al 5%).

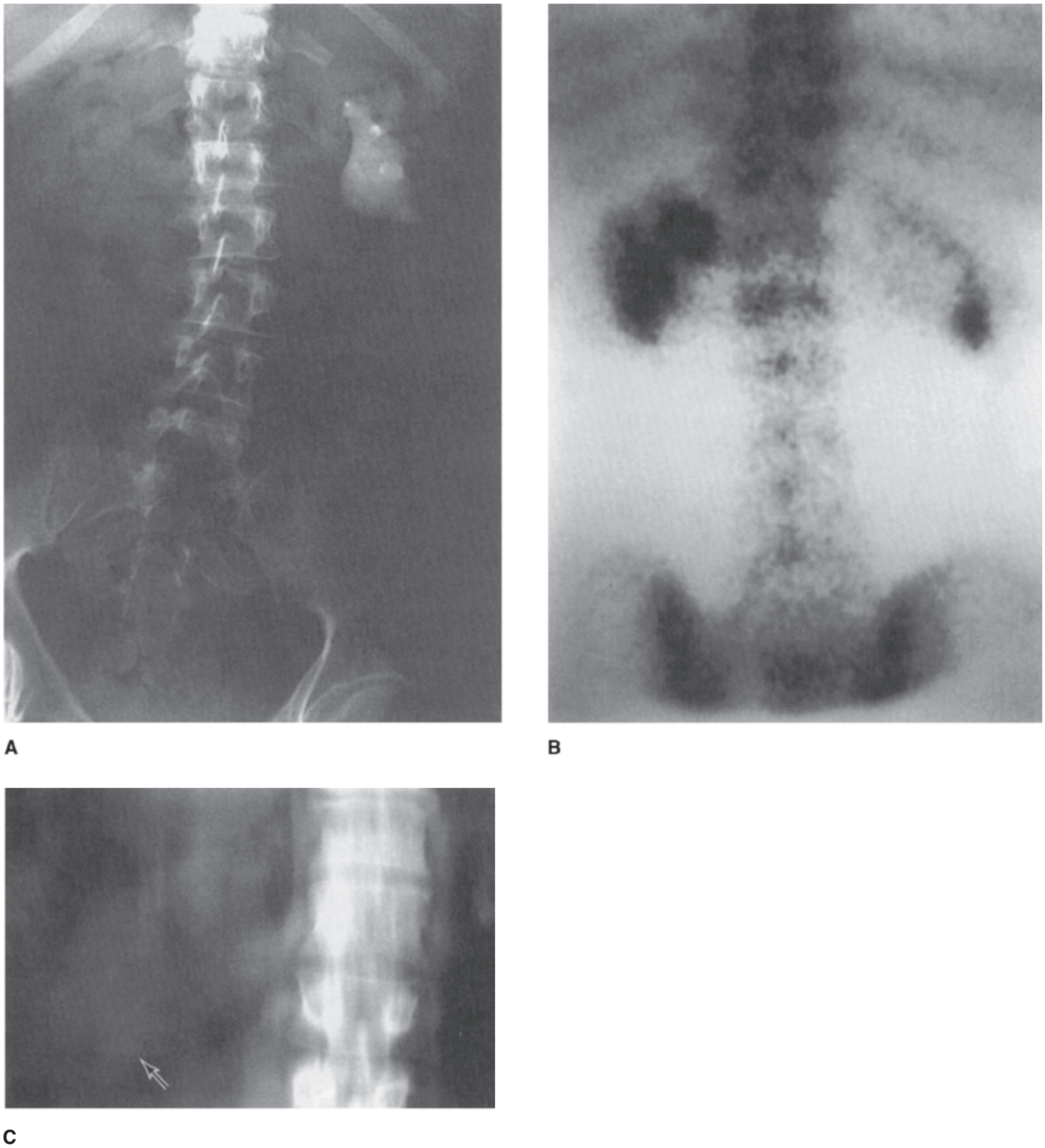
La disolución de cálculos de estruvita requiere acidificación y puede lograrse con éxito mediante solución G de Suby y hemiacidrina. El pH urinario puede reducirse a 4.0. La hemiacidrina debe usarse con orina estéril y es necesario vigilar las concentraciones de magnesio en suero. La Food and Drug Administration de Estados Unidos no ha aprobado la hemiacidrina para irrigaciones de las vías superiores y, por tanto, se requiere el consentimiento informado apropiado.

C. Alivio de la obstrucción

La urolitiasis puede producir morbilidad significativa y posible mortalidad en presencia de obstrucción, sobre todo con infección concomitante. Un paciente con cálculos urinarios obstructores, fiebre y orina infectada requiere drenado de urgencia. La pielografía retrógrada para definir la anatomía de las vías superiores es, por lógica, seguida por la colocación retrógrada de una endoprótesis ureteral en doble J. En ocasiones, estas sondas no logran pasar el cálculo perjudicial o llegan a perforar el uréter. En estas situaciones, debe estarse preparado para colocar una sonda de nefrostomía percutánea.

D. Litotricia extracorpórea con ondas de choque

La SWL extracorpórea ha revolucionado el tratamiento de los cálculos urinarios. El concepto de usar ondas de choque



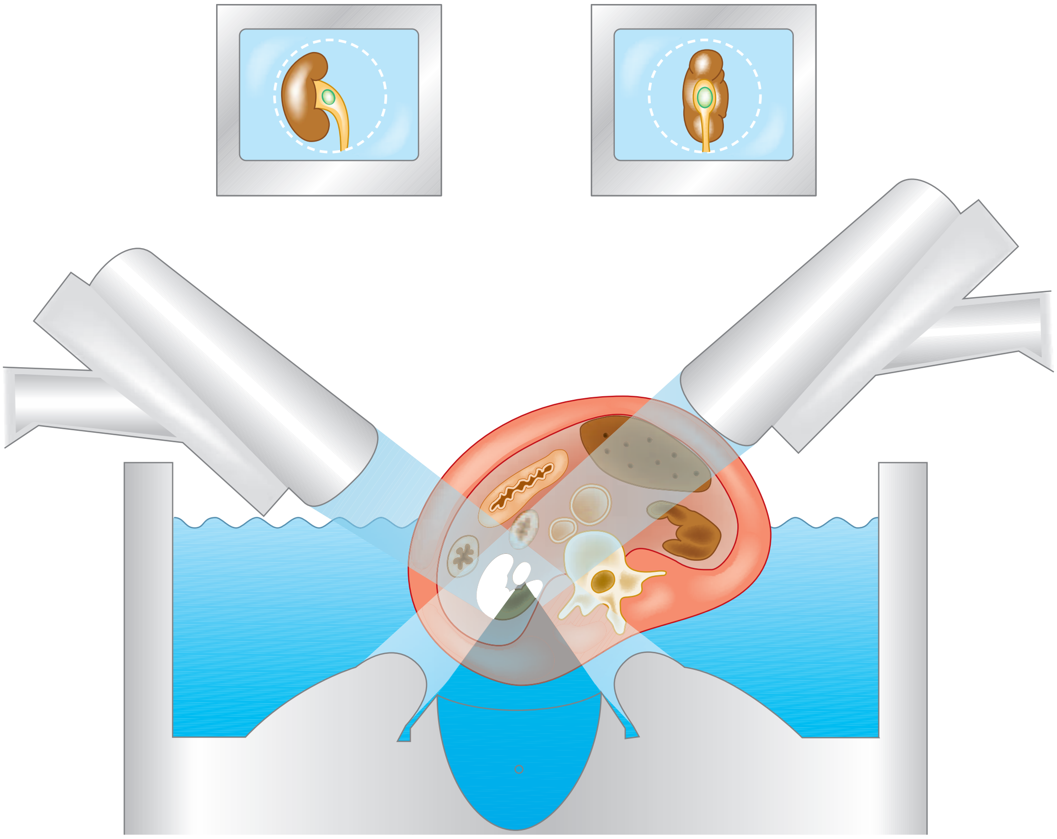
▲ **Figura 17.15.** ***A:*** radiografía abdominal de exploración que muestra grandes cálculos renales coraliformes izquierdos. ***B:*** evaluación con gammagrafía nuclear del cálculo renal. La vista posterior muestra la absorción de un cálculo coraliforme grande izquierdo después de diuresis con furosemida. Obsérvese el riñón derecho con absorción en el polo inferior. ***C:*** tomografía de seguimiento que confirma cálculo (*flecha*) en el polo inferior derecho en la radiografía inicial.

para fragmentar cálculos fue observado en la década de 1950 en Rusia. Sin embargo, fue durante la investigación de la formación de hoyos en las naves aéreas supersónicas que Dornier, una empresa aeronáutica alemana, volvió a descubrir que las ondas de choque que se originan al atravesar desechos en la atmósfera pueden romper algo duro. Fue la ingeniosa aplicación de un modelo desarrollado con la esperanza de comprender esas ondas de choque que surgió la SWL extracorpórea. La primera aplicación clínica que tuvo éxito en la fragmentación de cálculos renales se dio en 1980. El litotriptor HM-1 (Human Model-1) experimentó modificaciones en 1982 que llevaron al HM-2 y, por último, a la aplicación de uso extendido del HM-3 en 1983 (figura 17.16). Desde entonces, miles de litotriptores se han puesto en funcionamiento en todo el mundo, y se ha tratado con éxito a millones de pacientes.

Todo lo que se requiere es una fuente de energía para crear la onda de choque, un mecanismo acoplado para transferir la energía del exterior al interior del cuerpo y modalidades fluoroscópica o ecográfica, o ambas, para identificar y colocar el cálculo en un foco de convergencia de ondas de choque. Difieren en el dolor generado y las necesidades anestésicas o de anestesiológos, los consumibles, el tamaño, la movilidad, el costo y la durabilidad. Los factores que diferencian a las distintas máquinas disponibles hoy en día son las presiones máximas focales (400 a 1500 bar), las dimensiones focales (6 × 28 mm a 50 × 15 mm), el diseño modular, la variación de las distancias (12 a 17 cm) entre el foco 1 (la fuente de la onda de choque) y el foco 2 (el blanco), y el precio de compra.

1. Principios físicos de la onda de choque: en contraste con las ondas ultrasónicas familiares con características sinusoidales y propiedades mecánicas longitudinales, las ondas de choque acústicas no son armónicas y tienen características de presión no lineales. Hay un rápido aumento en la amplitud de presión que produce fuerzas de compresión (figura 17.17). Hay dos tipos básicos de fuentes de ondas de choque: emisores supersónicos y de amplitud finita.

Los **emisores supersónicos** liberan energía en un espacio confinado, con lo que producen plasma en expansión y una onda de choque acústica. Estas ondas de choque ocurren en la naturaleza: las tormentas con rayos (una descarga eléctrica) seguida por truenos (una explosión acústica) es una situación análoga. Bajo condiciones controladas, estas ondas de choque acústicas pueden fragmentar cálculos con éxito. La onda de compresión inicial viaja más rápido que el sonido en el agua y pronto se reduce esta velocidad. La onda de



▲ **Figura 17.16.** Diagrama de un litotriptor Dornier HM-3.

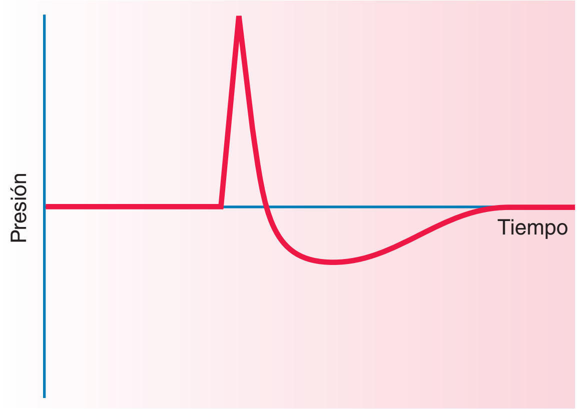


Figure 17.17. Onda de choque. El eje vertical representa presión; el horizontal, tiempo.

presión viajera se reduce de manera no lineal. Las aplicaciones médicas se han dirigido a estas ondas para concentrar energía en un cálculo (figura 17.18).

Los **emisores de amplitud finita**, en contraste con los sistemas de energía de fuente de punto, crean ondas de choque acústicas pulsadas al desplazar una superficie activada por una descarga eléctrica. Hay dos tipos importante de emisores de amplitud finita: de piezocerámica y electromagnéticos. La variedad de piezocerámica produce ondas de choque después de que una descarga eléctrica causa que el componente de cerámica se alargue de tal manera que la superficie se desplaza y se genera un pulso acústico. Miles de estos componentes colocados en el lado cóncavo de una superficie esférica dirigida hacia un foco producen presión elevada, tensión y presiones de cavitación (figura 17.19). Los sistemas electromagnéticos tienen un concepto similar a un sistema de bocinas estereofónicas. Una descarga eléctrica a una placa, adyacente a una lámina aislante, crea una corriente eléctrica que rechaza una membrana de metal, la desplaza y genera un pulso acústico en un medio adyacente. Estas ondas necesitan enfocarse en el cálculo perjudicial.

Sin importar su fuente, todas las ondas de choque son capaces de fragmentar cálculos cuando se enfocan. La fragmentación se logra por erosión y aplastamiento (figura 17.20). Las fuerzas cavitacionales producen erosión en los sitios de entrada y salida de la onda de choque. El aplastamiento se debe a la absorción de energía con presión, tensión y fuerzas de cizallamiento. Los tejidos biológicos circundantes son elásticos porque no son quebradizos ni las ondas de choque se concentran en ellos.

2. Evaluación preoperatoria: la exploración física debe ser lo más completa posible como preparación para cualquier procedimiento. Deben anotarse los signos vitales, incluida la presión arterial. Hábitos corporales como anormalidades óseas macroscópicas, contracturas o peso excesivo (> 135 kg) pueden limitar en gran medida o excluir la SWL. Los individuos que se encuentran en el límite requieren simulación antes del tratamiento. No debe tratarse con SWL a las mujeres

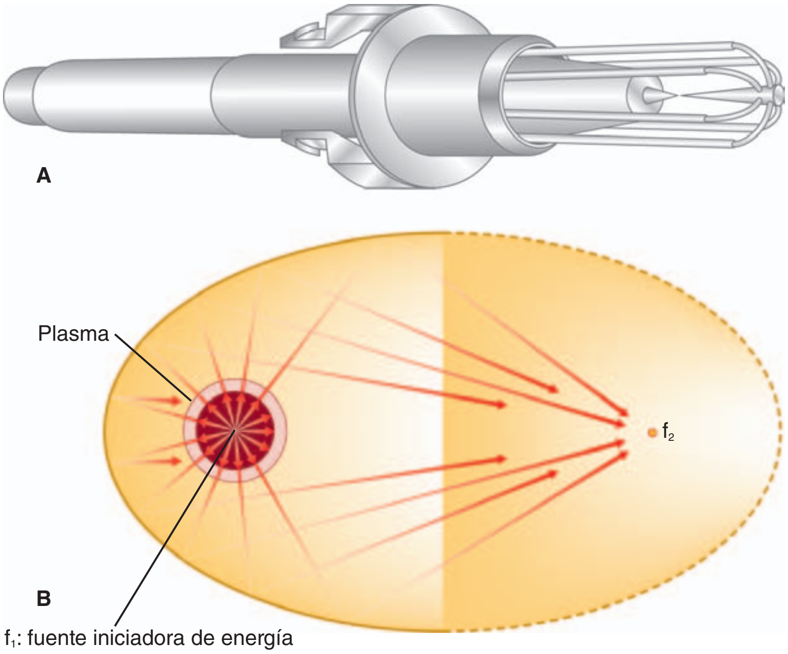
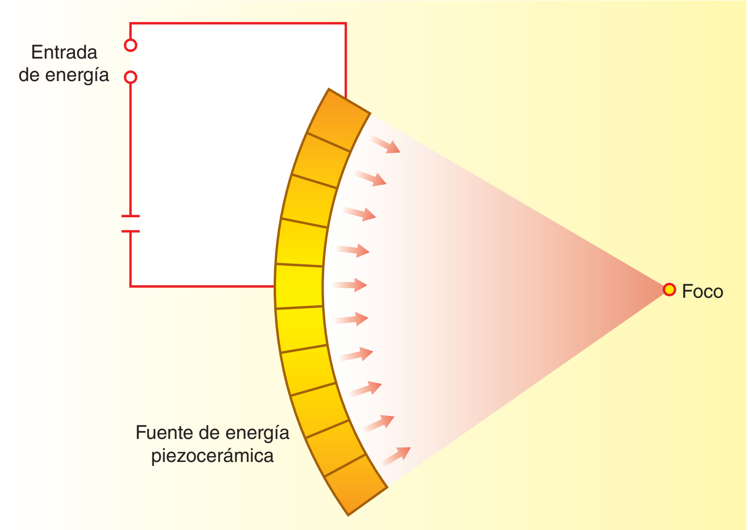


Figura 17.18. ***A:*** emisión de onda de choque supersónica a partir de un electrodo de arco de chispa. ***B:*** reflexión de la onda de choque del foco 1 al 2 que permite la fragmentación del cálculo.



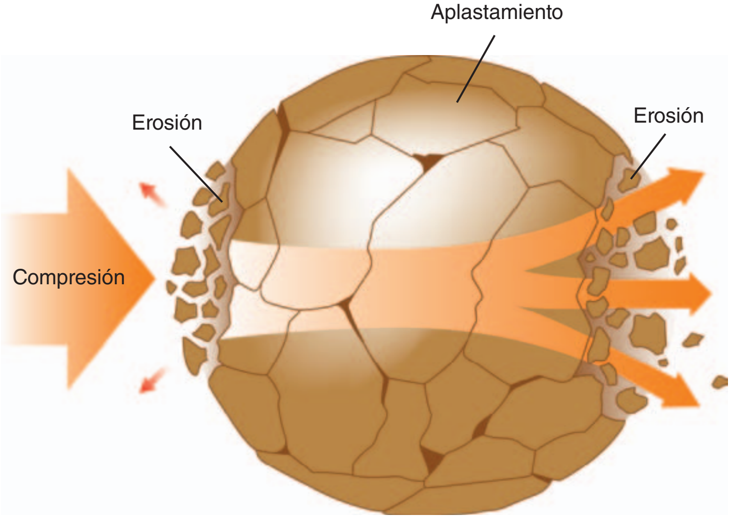
▲ **Figura 17.19.** Emisor de amplitud finita de piezocerámica. Los componentes de cerámica están colocados en la superficie cóncava de una esfera y cada componente se dirige a un foco identificado.

embarazadas y los pacientes con grandes aneurismas aórticos abdominales o tratamientos hemorrágicos incorregibles. Un cardiólogo debe evaluar de manera completa a individuos con marcapasos cardiacos. Si se contempla SWL, un cardiólogo con conocimiento completo y con la capacidad de controlar el marcapasos debe estar presente en la sala de litotricia.

3. Consideraciones durante la intervención

A. Ubicación del cálculo: la colocación apropiada del paciente es un requisito para el éxito en una litotricia. La palpación de las costillas y la cintura pélvica ósea del paciente pueden utilizarse para aproximarse a la ubicación apropiada. Los riñones localizados en sentido anterior, las partes con orientación medial o los riñones trasplantados se tratan mejor en posición prona. La comprensión de las opciones de posicionamiento con los diversos litotriptores disponibles hoy en día es necesaria para optimizar el tratamiento.

Puede ser difícil obtener imágenes mediante fluoroscopia de los cálculos pequeños o más calcificados, sin importar su ubicación. La colocación de una sonda ureteral identifica la anatomía conocida y proporciona un puerto de inyección



▲ **Figura 17.20.** Ondas de choque entrantes que producen fragmentación por erosión y aplastamiento.

para los medios de contraste radiológico. Es posible identificar un cálculo caliceal mal calcificado al inyectar medios de contraste diluido en el sistema colector y luego enfocar el cáliz o el defecto de llenado apropiado. En pacientes que no tienen colocadas endoprótesis retrógradas, pueden usarse medios de contraste intravenosos para ayudar a localizar y, por tanto, enfocar esos cálculos.

B. Imagenología fluoroscópica: las condiciones para la obtención de imágenes fluoroscópicas son colimación apropiada, luz ambiente atenuada y preparación intestinal adecuada para reducir el gas intestinal preocupante y, por tanto, disminuir la exposición a la radiación y mejorar la calidad de las imágenes fluoroscópicas. La fluoroscopia intermitente revela movimiento de cálculos con la respiración y es útil para localizar y enfocar el cálculo perjudicial.

C. Imagenología ecográfica: la ubicación ecográfica tiene la ventaja de eliminar la exposición a la radiación por parte del paciente o el equipo de litotricia. Hay dos tipos básicos: la unidad coaxial, alineada con el generador de onda de choque, y la unidad de brazo articulado con un transductor móvil. La ecografía permite identificar con facilidad cálculos radiolúcidos o pequeños que es difícil visualizar con fluoroscopia. Sin embargo, puede ser difícil o imposible identificar cálculos ureterales u otros localizados en sentido medial, sobre todo en sistemas colectores no obstructores. La visualización puede ser difícil o imposible con pacientes obesos. La eficiencia en la ubicación ecográfica y la evaluación de la fragmentación tiene una curva de aprendizaje más larga que la de la fluoroscopia. Las imágenes ecográficas pueden resultar confusas cuando están presentes varios cálculos o fragmentos de éstos.

D. Acoplamiento: para el éxito en la fragmentación se requiere un acoplamiento efectivo. Los dispositivos de acoplamiento deben tener propiedades similares a las de la piel humana. Los sistemas óptimos deben evitar dolor, equimosis, hematomas o cortes en la piel. Las interfaces entre gas y tejido pueden producir daño en el tejido. Las burbujas de aire atrapadas por el pelo, los vendajes de procedimientos percutáneos anteriores o líquido o aire retirado de manera inadecuada en los colchones de acoplamiento pueden impedir de manera significativa las ondas de choque dirigidas y producir equimosis o corte de la piel. A pesar del acoplamiento adecuado, la fragmentación puede resultar inadecuada debido a la refracción y reflexión de las ondas de choque en interfaces de tejido, sobre todo con pacientes obesos.

El baño de agua proporciona buen acoplamiento. El hecho de sumergir a los pacientes puede producir cambios hemodinámicos profundos, que incluyen compresión venosa periférica que produce aumento en la presión de la aurícula derecha, aumento en la presión de hendidura capilar pulmonar y mayor índice cardiaco. Es necesario apreciar estos cambios hemodinámicas y debe vigilarse a individuos con reserva cardiovascular marginal.

En contraste, los sistemas de acoplamiento de colchón de agua han reducido las exigencias de agua. Un gel de acoplamiento como los usados en la ecografía proporciona una excelente interfaz con la piel. El volumen de estos colchones de agua puede ajustarse con frecuencia para ayudar a enfocar el cálculo cuando los pacientes son demasiado delgados (p. ej., niños) u obesos. Los pacientes muy pequeños requieren una bolsa interpuesta (1 a 3 litros) de solución salina normal como ayuda para el acoplamiento. Ambos sistemas hídricos de acoplamiento requieren agua sin gas para reducir las burbujas de agua.

E. Disparo de la onda de choque: el disparo de las ondas de choque mediante el electrocardiograma se realizó al principio para reducir las arritmias cardiacas. El litotriptor percibiría el amplio vaivén del complejo QRS e iniciaría la onda de choque 20 ms después; esto reduciría las ondas de choque durante la fase de repolarización del ciclo cardiaco (el miocardio es más sensible durante este periodo). Si ocurren arritmias cardiacas, la interrupción del procedimiento a menudo las detiene. Sin embargo, si continúan, el tratamiento médico estándar es efectivo. De manera conceptual, tiene más sentido disparar las ondas de choque como respuesta al ciclo respiratorio para optimizar el enfoque exacto en el cálculo ofensor que se desplaza con el movimiento respiratorio. Existen estos sistemas. Ahora, la mayor parte de los litotriptores se disparan sin compuerta de electrocardiograma y con arritmias cardiacas relacionadas inusuales. Esto puede acelerar el tratamiento, sobre todo en quienes tienen ritmos cardiacos lentos que no son adecuados para la manipulación farmacológica. Se ha demostrado que las velocidades lentas de ondas de choque tienen mayor eficiencia en la fragmentación de cálculos.

F. Fragmentación: se desconoce la dosis segura de ondas de choque. Éstas inducen el traumatismo, incluidas hemorragia y edema intrarrenal y perirrenal y, por tanto, necesitan alcanzarse los choques mínimos para lograr la fragmentación. Debe evitarse el exceso de tratamiento casual porque aún no se conocen las complicaciones a largo plazo.

Puede ser difícil determinar la fragmentación adecuada durante el tratamiento. Los bordes agudos iniciales se vuelven borrosos o confusos y tienen un aspecto parecido al disparo de una escopeta. Los cálculos que se visualizaron al principio pueden desaparecer después de tener éxito en la fragmentación. La visualización intermitente asegura el enfoque exacto y la evaluación del progreso y la terminación del procedimiento.

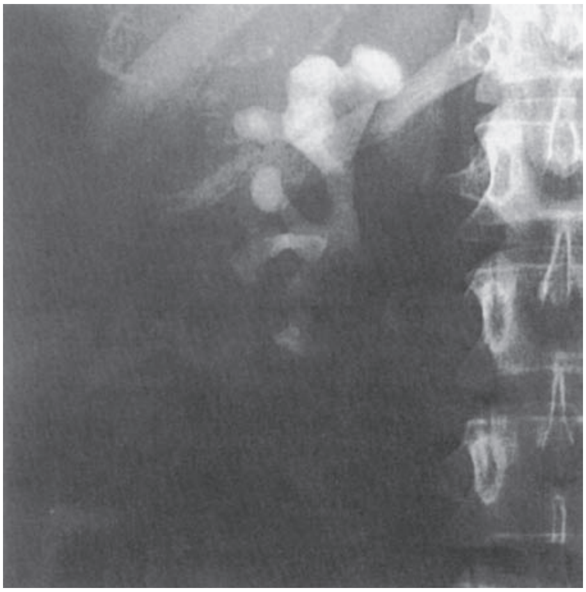
La nefrolitiasis bilateral puede tratarse en el mismo entorno. Primero es necesario acercarse al lado sintomático o que presenta más problemas. Si no hay seguridad en relación con una carga grande de cálculos, deben colocarse una o más sondas en doble J para reducir la probabilidad de obstrucción bilateral.

4. Cuidado posoperatorio: debe alentarse a los pacientes para que mantengan un estatus ambulatorio activo, que facilite la expulsión de los cálculos. La hematuria macroscópica debe resolverse durante la primera semana posoperatoria. Debe estimularse la ingesta de líquido. Los pacientes pueden regresar a trabajar en cuanto se sientan cómodos.

Es posible que se relacione dolor abdominal con las ondas de choque. Un dolor intenso que no responde a los medicamentos intravenosos u orales de rutina debe alertar al médico sobre posibles y raros hematomas perirrenales (0.66%). En esta situación, debe tomarse una CT para estadificar la lesión.

La SWL no está relacionada con el desarrollo de hipertensión. La carga del cálculo se correlaciona con complicaciones posoperatorias. El empedrado litiásico o la acumulación y asentamiento de arenilla de cálculos en un uréter puede resultar frustrante. Debe descartarse de manera específica cuando se evalúan las radiografías posoperatorias. A los individuos asintomáticos puede dárseles seguimiento con KUB seriales y ecografía. El dolor intenso o fiebre requieren intervención. Por lo general, el drenado de la nefrostomía percutánea no es complicado debido a la hidronefrosis relacionada. La descompresión del sistema colector permite la coaptación efectiva de las paredes ureterales y estimula la resolución del problema. Son muy escasos los pacientes en que el empedrado litiásico no se resuelve con los procedimientos delineados; estos casos requieren manipulaciones endoscópicas retrógradas para aliviar los fragmentos de cálculo obstruidos. Por lo general, se encuentran uno o dos fragmentos más o menos grandes que están obstruyendo. Al retirarlos, se resuelve la acumulación en columnas de los fragmentos.

Los pacientes con cálculos grandes en la pelvis renal (1.5 cm) tienen un índice libre de cálculos a los 3 meses de casi 75%, en comparación con quienes tienen cálculos similares en un cáliz inferior, que se acerca sólo a 35%. Los pacientes con cálculos pequeños en la pelvis renal (< 1.5 cm) tienen un índice libre de cálculos de casi 90% en comparación con los que presentan cálculos similares en un cáliz medio (casi 75%) o uno inferior (casi 50%). Los índices libres de cálculos del cáliz inferior aumentan con una carga pequeña de cálculos, un infundíbulo corto y ancho, y un ángulo infundibulopélvico que no es agudo. En general, casi 75% de los pacientes con cálculo renal tratados con SWL quedan libres de cálculos en tres meses. A medida que el tamaño de los cálculos aumenta, se reducen los índices libres de cálculos, y más en los cálices inferior y medio que en el cáliz superior o la pelvis renal (figura 17.21).



▲ **Figura 17.21.** Radiografía abdominal simple que muestra cálculos coraliformes completos; la pelvis renal se extiende al infundíbulo y los cálices.

E. Extracción ureteroscópica de cálculos

La extracción ureteroscópica de cálculos es muy eficaz para cálculos del uréter inferior. El uso de ureteroscopios de calibre pequeño y el advenimiento de la dilatación con globo o las vainas de acceso ureteral han aumentado de manera importante los índices libres de cálculos. Aun endoscopios de calibre un poco grueso sin dilatación con globo son efectivos en la recuperación de cálculos en el uréter inferior. Los índices libres de cálculos se aproximan a un rango entre 95 y 100% y son dependientes de la carga de cálculos y la ubicación, el tiempo que han estado retenidos los cálculos, los antecedentes de cirugía retroperitoneal y la experiencia del operador. Los índices de complicación son raros; aumentan cuando las manipulaciones se aventuran en el uréter proximal. Con frecuencia, los cálculos que miden < 6 a 8 mm se retiran intactos. Las canastas de nitinol son menos traumáticas que las antiguas canastas de cálculos redondas y de alambre plano. La fuerza excesiva con cualquier instrumento en el uréter puede producir una lesión ureteral.

Pueden colocarse varios litotriptores a través de un ureteroscopio, incluidos electrohidráulicos, sondas ultrasónicas de núcleo sólido y hueco, diversos sistemas láser y sistemas neumáticos como el litoclasto suizo. Los litotriptores electrohidráulicos tienen configuraciones de potencia hasta de 120 V que producen una burbuja de cavitación, seguida por el colapso de esta burbuja que causa posteriores ondas de choque. Debe tenerse cuidado de mantener la punta del electrodo lejos del tejido circundante y de la punta del endoscopio. Los litotriptores ultrasónicos tienen una fuente de energía de piezocerámica que convierte la energía eléctrica en ondas ultrasónicas en el rango de 25 000 Hz. Esta acción vibratoria es efectiva en la fragmentación de cálculos. Las sondas huecas pueden succionar fragmentos de cálculos y desperdicios al mismo tiempo. Los sistemas láser (sobre todo los de holmio) se estudian en otros lugares de este libro, pero son los litotriptores más comunes para fragmentar cálculos. Los impactores electromecánicos son similares a las perforadoras, con una punta parecida a un pistón movible que fragmenta cálculos.

F. Nefrolitotomía percutánea

La remoción percutánea de cálculos ureterales renales y proximales es el tratamiento de elección para cálculos grandes (> 2.5 cm); los que se resisten a SWL; cálculos caliceales selectos del polo inferior con un infundíbulo estrecho y largo y un ángulo infundibulopélvico agudo, y casos con evidencia de obstrucción; el método puede establecer con rapidez un estatus libre de cálculos. La punción con aguja es dirigida mediante fluoroscopia, ecografía, o ambas, y se coloca de manera rutinaria desde la línea axilar posterior hacia el cáliz inferior posterior. Tal vez se necesite la punción caliceal superior, y en esas situaciones debe tenerse cuidado de evitar lesión a la pleura, los pulmones, el bazo y el hígado. La dilatación de las vías se realiza con dilatadores plásticos secuenciales (sistema de Amplatz), dilatadores de metal en telescopio (Alken) o dilatación con globo. Las vías colocadas durante los procedimientos renales abiertos suelen ser tortuosas e inferiores a lo óptimo para posteriores procedimientos endourológicos.

La extracción percutánea de cálculos requiere paciencia y perseverancia. Los cálculos residuales pueden recuperarse con la ayuda de endoscopios flexibles, acceso adicional a punción percutánea, irrigaciones de seguimiento, SWL o sesiones percutáneas adicionales. Deben establecerse objetivos realistas. También debe informarse a los pacientes que a menudo los cálculos complejos requieren varios procedimientos.

El mantenimiento de una temperatura corporal con cobertores apropiados durante la ubicación preoperatoria del paciente ayuda a prevenir diátesis hemorrágica relacionada con hipotermia. Los porcentajes de transfusión sanguínea suelen ser < 4 a 5%. Varias punciones percutáneas están relacionadas con una mayor pérdida de sangre. En general, estos procedimientos son seguros y efectivos.

G. Cirugía abierta de cálculos

La cirugía abierta de cálculos es la manera histórica de retirarlos, pero se usa muy poco en la actualidad. La morbilidad de la incisión, la posibilidad de que queden fragmentos de cálculos retenidos y la facilidad y el éxito con técnicas menos invasivas han hecho que este procedimiento sea raro.

H. Otros procedimientos renales

La nefrectomía parcial es apropiada con una gran carga de cálculos en un polo renal con adelgazamiento parenquimatoso marcado. Debe tenerse cuidado con una nefrectomía simple, aun con un riñón contralateral normal, porque los cálculos suelen relacionarse con un defecto metabólico sistémico que puede recurrir en el riñón contralateral. Lo que parece prudente y simple hoy en día puede llevar al arrepentimiento mañana.

Otros procedimientos inusuales son la sustitución del uréter ilial con la esperanza de reducir el dolor debido al paso frecuente de cálculos. El autotrasplante con pielocistostomía es otra opción para los pacientes con una rara litiasis cancerosa.

I. Ureterolitotomía

Los cálculos ureterales muy antiguos (inaccesibles con endoscopía y resistentes a SWL) pueden extraerse mediante ureterolitotomía. Una vez más, una radiografía previa a la intervención documenta la ubicación del cálculo y dirige una incisión apropiada. El uréter proximal puede tratarse con una lumbotomía dorsal. Una incisión lateral en los músculos sacroespinales permite la retracción medial del cuadrado lumbar. Debe realizarse la incisión en el fascículo anterior de la fascia lumbar dorsal para lograr la exposición apropiada, a pesar del aspecto de una posible apertura del peritoneo. Una vez que se identifica el uréter, debe colocarse un asa vascular o una pinza de Babcock en sentido proximal al cálculo para evitar su frustrante migración. La extensión de esta incisión está limitada en la parte superior por la costilla 12 y en la inferior por la cresta ilíaca. Una incisión longitudinal sobre el cálculo con un bisturí en gancho expone el cálculo. La separación del nervio es excelente para ayudar a retirar cálculos. Una incisión que divide un músculo de la fosa renal o la parte anterior del abdomen proporciona una excelente exposición a los cálculos ureterales medios y distales.

▶ Prevención

En general, 50% de los pacientes experimentan cálculos urinarios recurrentes en 5 años sin intervención profiláctica. La educación apropiada y las medidas preventivas se instituyen mejor con un paciente motivado después del paso espontáneo de cálculos o la remoción quirúrgica de éstos. Como ya se describió, deben identificarse y modificarse los factores de riesgo, si es posible. Sin importar la evaluación metabólica final y el análisis de cálculos, la ingesta de líquidos del paciente debe ser de 1.5 a 2.0 L/24 horas. Debe estimularse la ingesta de líquidos durante la comida. Además, deben aumentarse alrededor de dos horas después de las comidas. El agua producida como un producto secundario del metabolismo alcanza su nadir en este momento y, por tanto, el cuerpo se encuentra un poco deshidratado. También debe estimularse la ingesta de líquidos para forzar una diuresis adecuada por la noche, de modo que se despierte al paciente para orinar. El hecho de despertarse y deambular para la micción limita la estasis urinaria y ofrece una oportunidad de ingerir líquidos adicionales. Es difícil mantener estos cambios en el estilo de vida y deben alentarse durante las visitas posteriores al consultorio. Los pacientes motivados que regresan de manera regular a una clínica de cálculos urinarios tienen una recurrencia reducida que tal vez se deba al mayor grado de cumplimiento.

A. Evaluación metabólica

Una evaluación metabólica sistemática debe instituirse después de que un paciente se ha recuperado de una intervención por cálculos urinarios o la expulsión espontánea de un cálculo. Debe obtenerse un análisis de cálculos para ayudar a dirigir el trabajo. La recolección de orina de un paciente externo durante las actividades típicas y la ingesta de líquidos ayuda a desenmascarar anormalidades significativas. Una recolección inicial de orina de 24 horas en formadores de cálculos de calcio debe incluir análisis de calcio, ácido úrico, oxalato, citrato, fosfato, sulfato, sodio, volumen y pH. Un diálogo abierto con laboratorios locales ayuda a estandarizar las rutinas de recolección y a determinar si se prefiere un laboratorio externo. Son apropiadas las concentraciones séricas de referencia para nitrógeno ureico, creatinina, calcio (con o sin paratirina), fósforo y ácido úrico. Los valores de orina de 24 horas ayudan a dirigir el tratamiento profiláctico adecuado.

B. Medicamentos orales

1. Alcalinizantes de pH: el citrato de potasio es un agente oral que eleva el pH urinario en unidades de 0.7 a 0.8 pH. La dosis típica es de 60 meq, en tres o cuatro dosis divididas al día. Está disponible en tabletas de matriz de cera de 10 o 15 meq, preparaciones líquidas y cristales que deben mezclarse con líquidos. El efecto se mantiene por muchos años. Debe tenerse cuidado en pacientes susceptibles a hiperpotasemia, quienes tienen insuficiencia renal y quienes toman diuréticos que preservan potasio. Aunque la medicación suele tolerarse bien, algunos pacientes pueden quejarse de incomodidad abdominal, sobre todo con preparaciones en tabletas. Están indicados en quienes tienen cálculos de oxalato de calcio secundarios a hipocitraturia (< 450 mg/dl), incluidos quienes padecen acidosis tubular renal. El citrato de potasio también puede usarse de manera efectiva para tratar litiasis de ácido úrico y formas no graves de nefrolitiasis cálcica hiperuricosúrica. No hay fármacos acidificantes urinarios a largo plazo.

2. Inhibidor de la absorción gastrointestinal: el fosfato de celulosa se fija al calcio en el intestino y, por tanto, inhibe la absorción del calcio y la excreción urinaria, y es apropiado para pacientes con hipercalciuria tipo 1 de absorción. Los pacientes deben tener valores normales de paratirina y calcio sérico y fosfato, sin evidencia de enfermedad ósea y evidencia de mayor absorción de calcio intestinal. El fármaco reduce la saturación urinaria de fosfato de calcio y oxalato de calcio. Pueden aumentar las concentraciones de oxalato y fosfato urinarios. Una dosis inicial típica es de 5 g, tres veces al día, con los alimentos; la dosis puede adecuarse a las concentraciones de calcio urinario en las siguientes 24 horas. Una o dos veces al año deben vigilarse las concentraciones urinarias de magnesio, calcio, oxalato y sodio, además de la paratirina sérica. Con frecuencia, se requieren suplementos de magnesio y deben tomarse por lo menos 1 hora antes o después del fosfato de celulosa. Éste se relaciona con la carga de sodio y debe usarse con precaución en quienes padecen insuficiencia cardiaca congestiva. Los efectos gastrointestinales secundarios son poco frecuentes; incluyen dispepsia y heces blandas.

El fosfato de celulosa puede ser un tratamiento subóptimo para las mujeres posmenopáusicas que se encuentran en riesgo de osteopatía. Un tratamiento alterno para estas pacientes sería hidroclorotiazida complementada con citrato de potasio, para desplazar posibles hipopotasemias e hipocitraturia.

3. Suplementación de fosfato: la fuga renal de fosfato se trata mejor mediante el reemplazo del fosfato. Es posible que la absorción de fosfato se inhiba en presencia de antiácidos que contengan aluminio, magnesio o calcio. Este tratamiento debe usarse con precaución en pacientes bajo tratamiento con glucósidos digitálicos y en quienes tienen insuficiencia renal grave, enfermedad de Addison o disfunción hepática severa. Por lo general, se le tolera bien. La dosificación puede empezar con 250 mg de 3 a 4 veces al día, puede aumentarse al doble, dependiendo del seguimiento de las concentraciones de electrólitos, calcio y fósforo.

4. Diuréticos: las tiacidas pueden corregir la fuga de calcio renal relacionada con hipercalciuria renal. Esto evita un estado hiperparatiroideo secundario y se relaciona con síntesis elevada de vitamina D y absorción de calcio intestinal. Se aprecia una rápida disminución de la excreción del calcio urinario y se sostiene a largo plazo (> 10 años). Una dosis inicial de 25 mg puede adecuarse con base en las concentraciones urinarias de calcio. Por lo general, se toleran bien los efectos secundarios. Deben vigilarse las concentraciones de potasio. La hipopotasemia induce un estado hipocitratúrico; el reemplazo de potasio corrige la hipopotasemia y está relacionado con hipocitraturia.

Las tiazidas producen una reducción temporal en la excreción de calcio urinario en hipercalciúricos de absorción. La excreción de calcio urinario rebota a valores previos al tratamiento en 50% de estos pacientes, después de 4 a 5 años de tratamiento. No se considera que los cambios dietéticos sean responsables de este fenómeno. Las tiazidas no restauran la absorción intestinal normal de calcio.

5. Suplementación de calcio: la nefrolitiasis cálcica hiperoxalúrica se trata de manera efectiva con suplementos de calcio. El gluconato de calcio y el citrato de calcio se absorben mejor y son más efectivos cuando hay más disponibilidad de calcio sérico que otras formas de calcio. El carbonato de calcio, el fosfato de calcio y la concha de los ostiones son formas de calcio que se absorben de manera menos eficiente; permanecen en la luz del intestino, disponibles para enlazarse al oxalato, con lo que se reduce su absorción. Estas formas de calcio que se absorben de manera menos eficiente son óptimas para tratar la nefrolitiasis cálcica hiperoxalúrica y debe administrarse con las comidas para que sean efectivas.

6. Medicamentos para reducir el ácido úrico: el alopurinol se emplea para tratar nefrolitiasis cálcica hiperuricosúrica, con o sin hiperuricemia. A diferencia de los fármacos uricosúricos que reducen las concentraciones de ácido úrico en suero al aumentar la excreción de ácido úrico urinario, el alopurinol es un inhibidor de la xantinaoxidasa y reduce las concentraciones séricas y urinarias de ácido úrico. No tiene impacto en la biosíntesis de purinas; en cambio, actúa de manera exclusiva en el catabolismo de las purinas. Las concentraciones elevadas de xantina e hipoxantina en la orina secundarias a alopurinol no se han relacionado con nefrolitiasis. El alopurinol es un fármaco que puede ser peligroso y debe descontinuarse tras la primera aparición de exantema dérmico, que con poca frecuencia puede ser fatal. El tratamiento puede empezar con 300 mg/día. Se le tolera mejor después de las comidas.

7. Inhibidor de la ureasa: el ácido acetohidroxámico es un tratamiento coadyuvante efectivo en quienes padecen infecciones de las vías urinarias que dividen la urea relacionadas con cálculos de estruvita. El ácido acetohidroxámico inhibe de manera reversible la ureasa bacteriana, reduciendo las concentraciones de amoniaco urinario y, por tanto, acidificando la orina. Se usa mejor como profilaxis después de la eliminación de los cálculos de estruvita. También puede usarse después de intentos inefectivos de remoción quirúrgica de cálculos o tratamiento específico del cultivo con antibióticos. Los pacientes con creatinina sérica > 2.5 mg/dl no logran alcanzar concentraciones urinarias terapéuticas. El ácido acetohidroxámico no es efectivo con las bacterias que no producen ureasa. No están disponibles datos a largo plazo (> 7 años). Una cantidad significativa de pacientes se queja de efectos secundarios, incluida cefalea, que suelen ser de corta duración y que responden a compuestos del ácido acetilsalicílico. Otras molestias frecuentes son náuseas, vómito, anorexia, nerviosismo y depresión. Un régimen de dosis típico es una tableta de 250 mg, 3 o 4 veces al día (dosis total: 10 a 15 mg/kg/d).

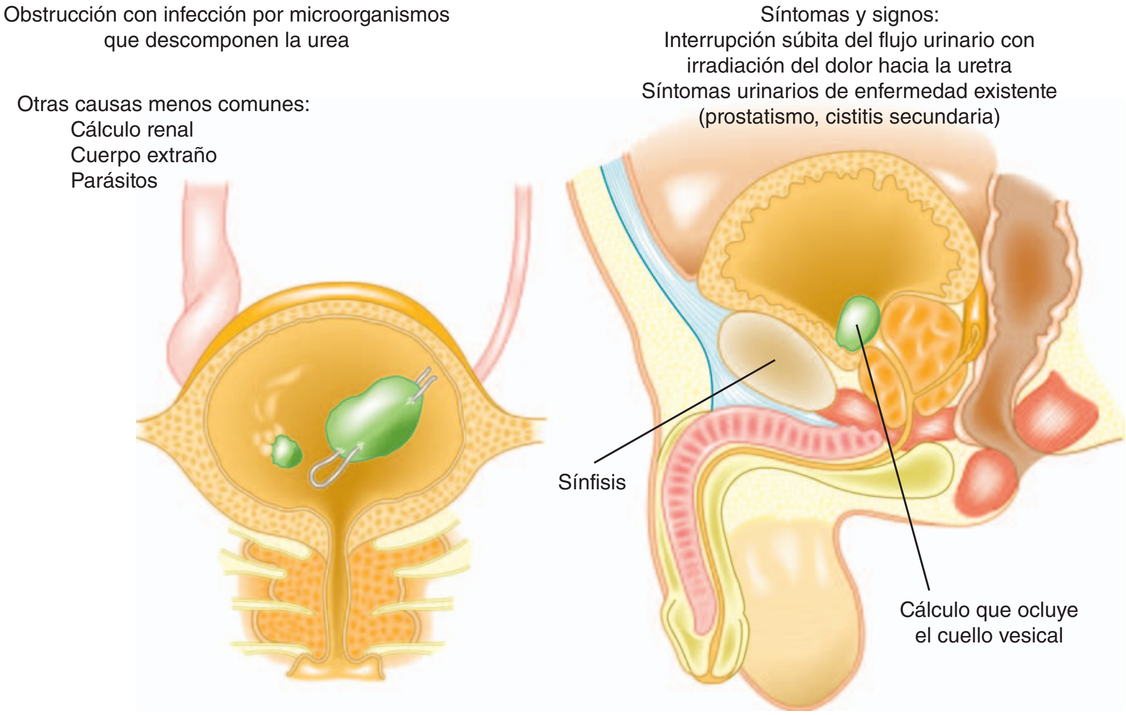
8. Prevención de cálculos de cistina: medidas conservadoras, que incluyen ingesta masiva de líquidos y alcalinización urinaria, suelen ser inadecuadas para controlar la formación de cálculos de cistina. La penicilamina, el mismo fármaco que se utiliza para quelar el exceso de cobre en el tratamiento de la enfermedad de Wilson, realiza un intercambio de tiol-disulfuro con la cistina. Esto reduce la cantidad de cistina urinaria que es un poco insoluble. La solubilidad de la cistina es dependiente del pH (pH 5.0: 150 a 300 mg/L; pH 7.0: 200 a 400 mg/L; pH 7.5: 220 a 500 mg/L). La D-penicilamina está relacionada con cuantiosos y frecuentes efectos secundarios, incluidas anormalidades hematológicas, renales y hepáticas. Una dosis inicial de 250 mg al día en tres a cuatro dosis divididas puede ayudar a reducir efectos colaterales fuertes. Puede aumentarse de manera gradual a 2 g/d. La dosis debe ajustarse con los valores cuantitativos de cistina urinaria. La penicilamina aumenta los requisitos de piridoxina (vitamina B_6), que debe suplementarse con 25 a 50 mg/d.

Los pacientes toleran mejor la mercaptopropionilglicina que la penicilamina. La mercaptopropionilglicina, un agente reductor, se fija a la parte de sulfuro de la cistina, formando un compuesto mezclado de disulfuro hidrosoluble. Puede retardar la velocidad de formación de nuevos cálculos. La dosis debe ajustarse con valores repetidos de cistina urinaria de 24 horas. Una dosis inicial puede ser de 200 a 300 mg, tres veces al día, una hora antes o dos horas después de cada comida. Los efectos secundarios son frecuentes y pueden incluir fiebre por medicamentos; náusea, vómito, y malestar gastrointestinal; exantema y piel arrugada y frágil; síntomas parecidos al lupus; menor percepción del gusto; y diversos trastornos hematológicos.

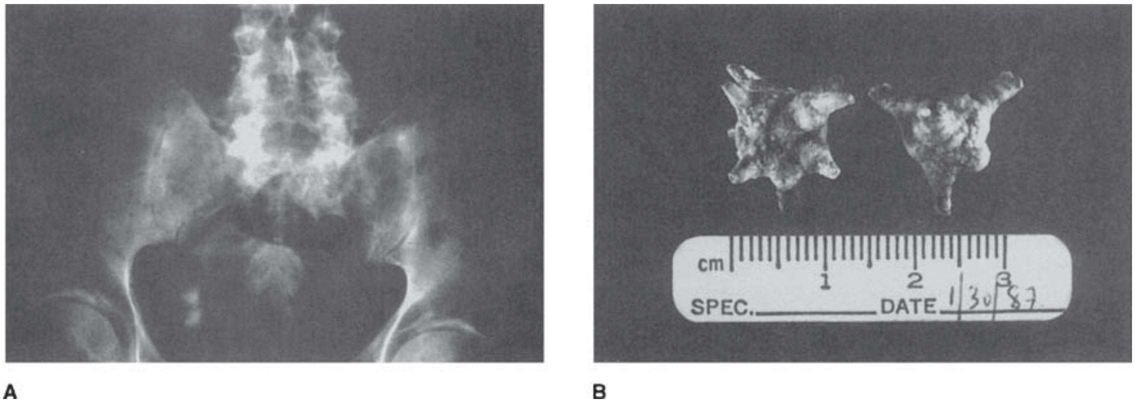
CÁLCULOS VESICALES

Los cálculos vesicales suelen ser una manifestación de un tratamiento patológico, incluidos la disfunción de la micción y cuerpos externos. La disfunción de la micción puede deberse a estenosis uretral, hiperplasia prostática benigna, estenosis del cuello vesical, o vejiga neurogénica flácida o espástica, todo lo cual lleva a orina estática. Cuerpos externos como sondas de Foley y sondas ureterales en doble J olvidadas pueden servir como nidos para los cálculos (figura 17.22). La mayor parte de los cálculos vesicales se ven en hombres. En países en desarrollo, se encuentran con frecuencia en niños prepúberes. El análisis de los cálculos con frecuencia revela urato de amonio, ácido úrico o cálculos de oxalato de calcio. Los cálculos vesicales pueden ser solitarios o cuantiosos (figura 17.23). Los pacientes se presentan con sistema de micción irritante, flujo urinario intermitente, infecciones de las vías urinarias, hematuria o dolor pélvico. La exploración física revela poco. Un gran porcentaje de los cálculos vesicales son radiolúcidos (ácido úrico). La ecografía vesical identifica el cálculo con sus sombras posacústicas características. El cálculo se mueve con la posición cambiante del cuerpo.

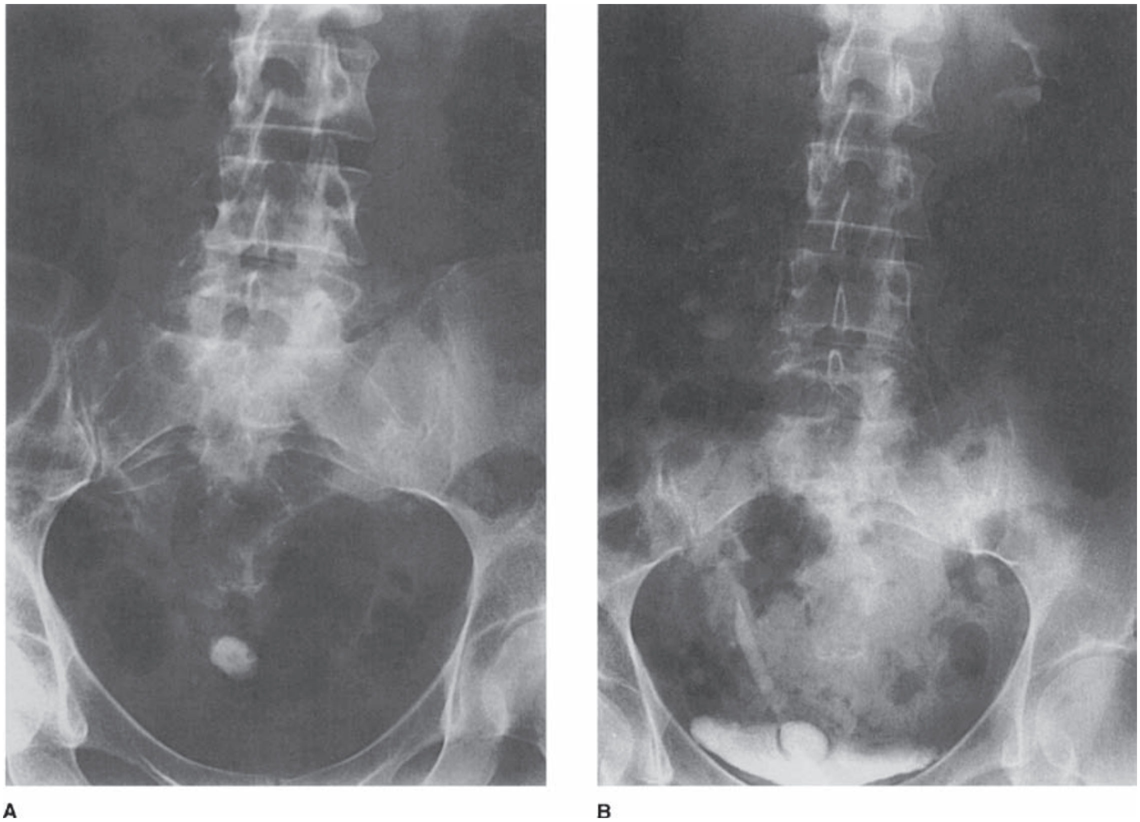
Los cálculos dentro de un ureterocele no se mueven con la posición del cuerpo (figura 17.24), como se ve en la exploración ecográfica. Con frecuencia, no son obstructivos.


Obstrucción con infección por microorganismos
que descomponen la urea
Otras causas menos comunes:
Cálculo renal
Cuerpo extraño
Parásitos
Síntomas y signos:
Interrupción súbita del flujo urinario con
irradiación del dolor hacia la uretra
Síntomas urinarios de enfermedad existente
(prostatismo, cistitis secundaria)
Sínfisis
Cálculo que ocluye
el cuello vesical

▲ **Figura 17.22.** Génesis, síntomas y signos de cálculos vesicales.



▲ **Figura 17.23.** ***A:*** radiografía abdominal simple que muestra dos cálculos vesicales. ***B:*** imagen macroscópica de un cálculo vesical retirado. Obsérvese la forma característica de los cálculos en forma de mina submarina (*jackstones*) compuestos por ácido úrico.



▲ **Figura 17.24.** ***A:*** radiografía abdominal de exploración que muestra calcificación extraósea en la región de la vejiga. ***B:*** pielografía intravenosa que muestra que un cálculo está en un ureterocele.

La incisión endoscópica y la remoción del cálculo a menudo producen reflujo vesicoureteral. El modo de remoción de otros cálculos vesicales debe estar dirigido por su causa.

Los primeros instrumentos usados para retirar cálculos de la vejiga eran inteligentes y extraños. Los dispositivos mecánicos simples para aplastar aún se usan actualmente. Los litotriptores mecánicos deben usarse con precaución para evitar lesión vesical cuando las quijadas están cerradas. El hecho de asegurar una vejiga llena de manera parcial y la visualización endoscópica de movimiento lateral irrestricto antes del aplastamiento forzado de los cálculos, ayudan a reducir esta complicación. La cistolitolapaxia permite el rompimiento de la mayor parte de los cálculos y, más adelante, su remoción con un cistoscopio. Los litotriptores electrohidráulicos, ultrasónicos, láser y neumáticos, similares a los usados a través de un nefroscopio, son efectivos. Una pequeña incisión abdominal permite la realización de la cistolitotomía.

CÁLCULOS PROSTÁTICOS Y DE LAS VESÍCULAS SEMINALES

Los cálculos prostáticos se encuentran dentro de la próstata *per se* y son poco comunes dentro de la uretra prostática. Se considera que representan cuerpos amiláceos calcificados y se encuentran en pocas ocasiones en niños. Por lo general pequeños y cuantiosos, se distinguen por su color gris ámbar durante la resección transuretral de la próstata. Suelen localizarse en el margen del adenoma extirpado por medios quirúrgicos y están compuestos por fosfato de calcio. Aunque no suelen tener significancia clínica, en raras ocasiones se relacionan con prostatitis crónica. Los cálculos prostáticos grandes pueden malinterpretarse como carcinoma. Sin embargo, la próstata suele ser móvil, y una radiografía o una ecografía transrectal ayudan a confirmar el diagnóstico.

Los cálculos de la vesícula seminal son lisos y duros, y demasiado raros. Tal vez estén relacionados con hematospermia. La exploración física revela una glándula pétrea dura, y cuando están presentes varios cálculos, se observa una sensación crujiente. En ocasiones, a estos cálculos se les confunde con tuberculosis de la vesícula seminal.

CÁLCULOS DE LA URETRA Y EL PREPUCIO

Los cálculos uretrales suelen originarse en la vejiga y en pocas ocasiones en las vías superiores. Casi todos los cálculos ureterales que pasan de manera espontánea a la vejiga pueden recorrer la uretra sin obstáculos. Los cálculos uretrales pueden desarrollarse secundarios a estasis urinaria o a divertículo uretral, cerca de estenosis uretral o en sitios de cirugía previa. La mayor parte de los cálculos uretrales en hombres se presentan en las regiones prostática o bulbar y son solitarios. En el caso de pacientes con cálculos uretrales pendulosos, sin evidencia de otra patología, debe sospecharse autointroducción de estos cálculos para tratar de obtener analgésicos o por atención, como se ve en el síndrome de Munchausen.

En pocas ocasiones, las mujeres desarrollan cálculos uretrales debido a su uretra corta y a una incidencia menor de cálculos vesicales. La mayor parte de los cálculos uretrales que se encuentran en mujeres están relacionados con divertículos uretrales.

Los síntomas son similares a los cálculos vesicales: flujo urinario intermitente, hematuria terminal e infección. Los cálculos pueden presentarse con goteo o durante retención urinaria aguda. Es posible que el dolor sea intenso y, en hombres, puede irradiar a la punta del pene. El diagnóstico puede confirmarse mediante palpación, visualización endoscópica o estudio radiográfico.

El tratamiento debe estar dirigido hacia la causa. Cálculos relacionados con una estenosis uretral densa o divertículos complejos pueden eliminarse durante una reparación quirúrgica abierta definitiva. Es posible asir con éxito y retirar intactos pequeños cálculos. Con más frecuencia, es necesario fragmentarlos y retirarlos. Es mejor retirar los cálculos antiguos, retenidos y grandes mediante una uretrotomía.

Los cálculos del prepucio son raros y suelen ocurrir en adultos. Se desarrollan secundarios a fuerte fimosis obstructora. Pueden ocurrir secundarios a mala higiene con esmegma condensado. El diagnóstico se confirma mediante palpación. El tratamiento de la causa con una ranura en la porción distal del prepucio o una circuncisión formal evita los cálculos recurrentes.

BIBLIOGRAFÍA

Iones urinarios

Calcio

Milosevic D *et al.*: Determination of urine saturation with computer program EQUIL 2 as a method for estimation of the risk of urolithiasis. J Chem Inf Comput Sci 1998; 38:646.

Moe OW, Bonny O: Genetic hypercalciuria. J Am Soc Nephrol 2005; 16:729.

Traxer O *et al.*: Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. J Urol 2003; 170(2, Pt 1):397-401.

Wallace RB *et al.*: Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. Am J Clin Nutr 2011; 94(1):270-277.

Oxalato

Knight J *et al.*: Metabolism of fructose to oxalate and glycolate. Horm Metab Res 2010; 42(12):868-873.

Thurgood LA *et al.*: Comparison of the specific incorporation of intracrystalline proteins into urinary calcium oxalate monohydrate and dihydrate crystals. J Proteome Res 2010; 9(9):4745-4757.

Tiselius HG: Standardized estimate of the ion activity product of calcium oxalate in urine from renal stone formers. Eur Urol 1989; 16:48.

Ácido úrico

Maalouf NM: Metabolic syndrome and the genesis of uric acid stones. J Ren Nutr 2011; 21(1):128-131.

Marangella M: Uric acid elimination in the urine. Pathophysiological implications. Contrib Nephrol 2005; 147:132.

Stoller ML: Gout and stones or stones and gout? J Urol 1995; 154:1670.

Cistina

Pietrow PK *et al.*: Durability of the medical management of cystinuria. J Urol 2003; 169:68.

Purohit RS, Stoller ML: Stone clustering of patients with cystine urinary stone formation. Urology 2004; 63:630.

Shekarriz B, Stoller ML: Cystinuria and other noncalcareous calculi. Endocrinol Metab Clin North Am 2002; 31:951.

Xantina

Gargah T *et al.*: Xanthine urolithiasis. Saudi J Kidney Dis Transpl 2010; 21(2):328-331.

Triamtereno

Daudon M, Jungers P: Drug-induced renal calculi: Epidemiology, prevention and management. Drugs 2004; 64(3):245-275.

Cálculos urinarios de matriz

Shah HN *et al.*: The management of renal matrix calculi: A single-centre experience over 5 years. BJU Int 2009; 103(6):810-814.

Inhibidores de los cálculos urinarios

Citrato

Seltzer MA *et al.*: Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. J Urol 1996; 156:907.

Shah O *et al.*: Genetic and dietary factors in urinary citrate excretion. J Endourol 2005; 19:177.

Spivacow FR *et al.*: Long-term treatment of renal lithiasis with potassium citrate. Urology 2010; 76(6):1346-1349.

Proteínas urinarias

Selvam R, Kalaiselvi P: Oxalate binding proteins in calcium oxalate nephrolithiasis. Urol Res 2003; 31:242.

Oligoelementos

Schwartz BF *et al.*: Rethinking the role of urinary magnesium in calcium urolithiasis. J Endourol 2001; 15:233.

Acidosis tubular renal

Evan AP *et al.*: Renal histopathology of stone-forming patients with distal renal tubular acidosis. Kidney Int 2007; 71(8):795-801.

Agua

Meschi T *et al.*: Body weight, diet and water intake in preventing stone disease. Urol Int 2004; 72(Suppl 1):29-33.

Urolitiasis en situaciones poco comunes

Disfunción de la médula espinal

Ramsey S, McIlhenny C: Evidence-based management of upper tract urolithiasis in the spinal cord-injured patient. Spinal Cord 2011; 49(9):948-954.

Embarazo

Rosenberg E *et al.*: Nephrolithiasis during pregnancy: Characteristics, complications, and pregnancy outcome. World J Urol 2011; 29(6): 743-747.

Trasplante renal

Lu HF *et al.*: Donor-gifted allograft urolithiasis: Early percutaneous management. Urology 2002; 59:25.

Obesidad

Nowfar S *et al.*: The relationship of obesity and gender prevalence changes in United States inpatient nephrolithiasis. Urology 2011; 78(5):1029-1033.

Taylor EN *et al.*: Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. JAMA 2005; 293:455.

Anomalías anatómicas renales

Baskin LS *et al.*: The horseshoe kidney: Therapeutic considerations with urolithiasis. J Endourol 1989; 3:51.

Ganpule AP, Desai MR: Urolithiasis in kidneys with abnormal lie, rotation or form. Curr Opin Urol 2011; 21(2):145-153.

Goumas-Kartalas I, Montanari E: Percutaneous nephrolithotomy in patients with spinal deformities. J Endourol 2010; 24(7): 1081-1089.

Pediatría

Gürgöze MK, Sarı MY: Results of medical treatment and metabolic risk factors in children with urolithiasis. Pediatr Nephrol 2011; 26(6):933–937.

Divertículos caliceales

Gross AJ, Herrmann TR: Management of stones in calyceal diverticulum. Curr Opin Urol 2007; 17(2):136-140.

Tumores

Paonessa J *et al.*: Squamous cell carcinoma of the renal pelvis associated with kidney stones: A case report. Med Oncol 2010; 28(Suppl 1): S392-S394.

Tratamiento médico

Berger AD *et al.*: Patients with primary hyperparathyroidism—Why do some form stones? J Urol 2009; 181(5):2141-2145.

Johri N *et al.*: An update and practical guide to renal stone management. Nephron Clin Pract 2010; 116(3):c159-c171.

Kenny JE, Goldfarb DS: Update on the pathophysiology and management of uric acid renal stones. Curr Rheumatol Rep 2010; 12(2):125-129.

Pak CY *et al.*: Adequacy of a single stone risk analysis in the medical evaluation of urolithiasis. J Urol 2001; 165:378-381.

Tratamiento quirúrgico

Albala DM *et al.*: Lower pole I: A prospective randomized trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy for lower pole nephrolithiasis—Initial results. J Urol 2001; 166:2072-2080.

Al-Kohlany KM *et al.*: Treatment of complete staghorn stones: A prospective randomized comparison of open surgery versus percutaneous nephrolithotomy. J Urol 2005; 173:469.

Litotricia extracorpórea con ondas de choque

Chaussy CG *et al.*: First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. J Urol 1982; 127:417.

Drach GW *et al.*: Report of the United States co-operative study of extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1986; 135:1127.

Elbahnasy AM *et al.*: Lower caliceal stone clearance after shock wave lithotripsy or ureteroscopy: The impact of lower pole radiographic anatomy. J Urol 1998; 159:676.

Lingeman JE *et al.*: Blood pressure changes following extracorporeal shock wave lithotripsy and other forms of treatment for nephrolithiasis. JAMA 1990; 263:1789.

Nefrostolitotomía percutánea

Akman T *et al.*: Factors affecting bleeding during percutaneous nephrolithotomy: Single surgeon experience. J Endourol 2011; 25(2):327-333.

Cracco CM *et al.*: New developments in percutaneous techniques for simple and complex branched renal stones. Curr Opin Urol 2011; 21(2):154-160.

Irby PB *et al.*: Percutaneous access techniques in renal surgery. Tech Urol 1999; 5:29.

Ureteroscopia

Bagley DH: Removal of upper urinary tract calculi with flexible ureteropyeloscopy. Urology 1990; 35:412.

Herrera-González G *et al.*: Effectiveness of single flexible ureteroscopy for multiple renal calculi. J Endourol 2011; 25(3):431-435.

18

Lesiones de las vías genitourinarias

Jack W. McAninch, MD, FACS, FRCS(E)(Hon)

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN URGENCIAS

Casi 10% de todas las lesiones vistas en la sala de urgencias se relacionan, en alguna medida, con el aparato genitourinario. Muchas de ellas son sutiles y difíciles de definir, y requieren gran experiencia en el diagnóstico. El diagnóstico temprano es esencial para evitar complicaciones severas.

La evaluación inicial debe incluir el control de hemorragias y choque, junto con la reanimación, si es necesaria. La reanimación puede requerir sondas intravenosas y una sonda uretral en pacientes con lesiones considerables. En hombres, antes de insertar la sonda, debe examinarse con cuidado el meato uretral en busca de sangre.

Los antecedentes deben incluir una descripción detallada del accidente. En casos que se relacionan con heridas por arma de fuego, es necesario determinar el tipo y el calibre del arma, porque los proyectiles de alta velocidad causan un daño mucho más extenso.

Deben examinarse el abdomen y los órganos genitales en busca de evidencia de contusiones o hematomas subcutáneos, lo que podría indicar lesiones más profundas al retroperitoneo y las estructuras pélvicas. Las fracturas de las costillas inferiores suelen relacionarse con lesiones renales, y las fracturas pélvicas a menudo acompañan a las lesiones vesicales y uretrales. El dolor difuso a la palpación abdominal es consistente con intestinos perforados, sangre u orina intraperitoneal o hematoma retroperitoneal. Es posible someter a los pacientes que no tienen lesiones que amenazan la vida y cuya presión sanguínea es estable a estudios radiográficos más deliberados. Esto proporciona una estadificación más definitiva de la lesión.

▶ Exploraciones especiales (figuras 18.1 a 18.3)

Cuando se sospecha una lesión de las vías genitourinarias con base en los antecedentes y la exploración física, se requieren estudios adicionales para establecer su extensión.

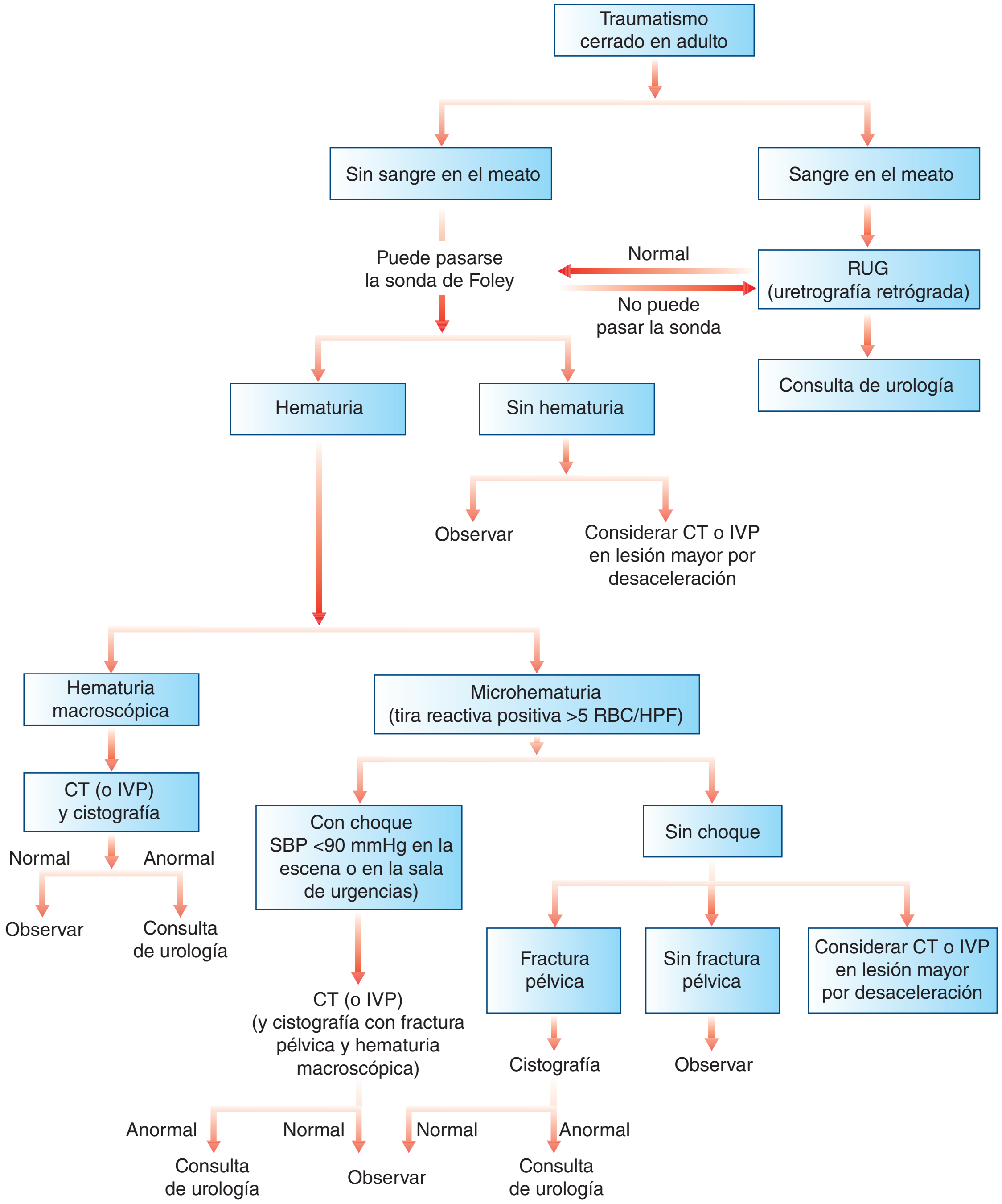
A. Sondaje y evaluación de la lesión

La evaluación de la lesión debe hacerse de manera ordenada para que se obtenga información correcta y completa. Al proceso para definir la extensión se le denomina *estadificación*. Los algoritmos (figuras 18.1 a 18.3) delimitan el proceso de estadificación de traumatismo urogenital.

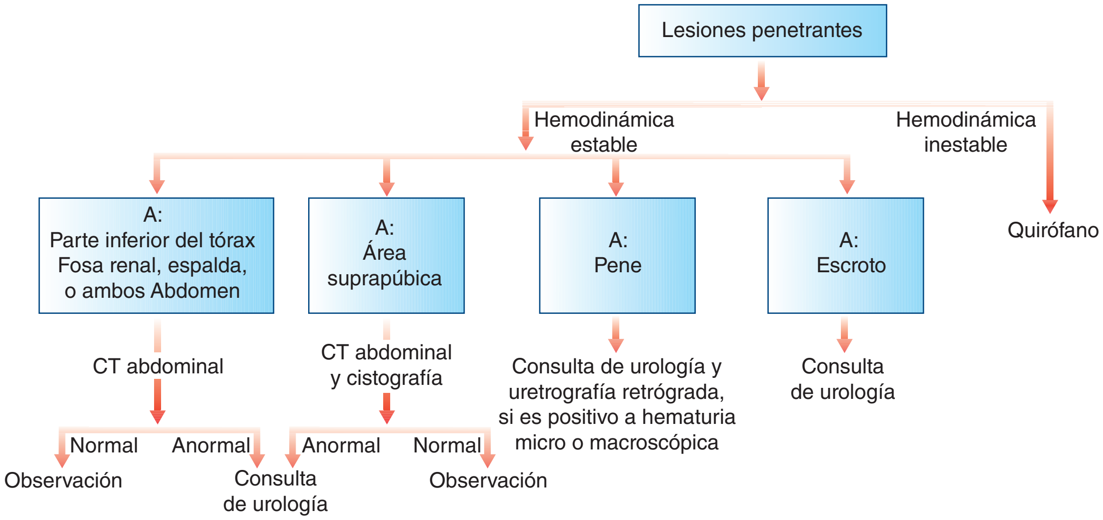
1. Sondaje: la sangre en el meato uretral, en hombres, indica lesión uretral; no debe intentarse el sondaje si hay sangre, pero debe realizarse de inmediato la uretrografía retrógrada. Si no hay sangre en el meato, puede pasarse con cuidado una sonda uretral a la vejiga para recuperar la orina; la hematuria microscópica o macroscópica indica lesión en el sistema urinario. Si el sondaje es traumático a pesar del mayor de los cuidados, no puede determinarse la significancia de la hematuria, y deben realizarse otros estudios para investigar la posibilidad de lesión del sistema urinario.

2. Tomografía computarizada: la tomografía computarizada (CT) abdominal con medio de contraste es el mejor estudio de imagenología para detectar y estadificar las lesiones renales y retroperitoneales. Puede definirse el tamaño y la extensión del hematoma retroperitoneal, las laceraciones renales, la extravasación urinaria y las lesiones arteriales y venosas renales; además, pueden detectarse lesiones intraabdominales (hígado, bazo, páncreas, intestinos). La CT en espiral, ahora común, es muy rápida, pero tal vez no detecte extravasación urinaria o lesiones pélvicas ureterales y renales. Se recomienda repetir la tomografía 10 minutos después del estudio inicial para ayudar al diagnóstico de estos trastornos.

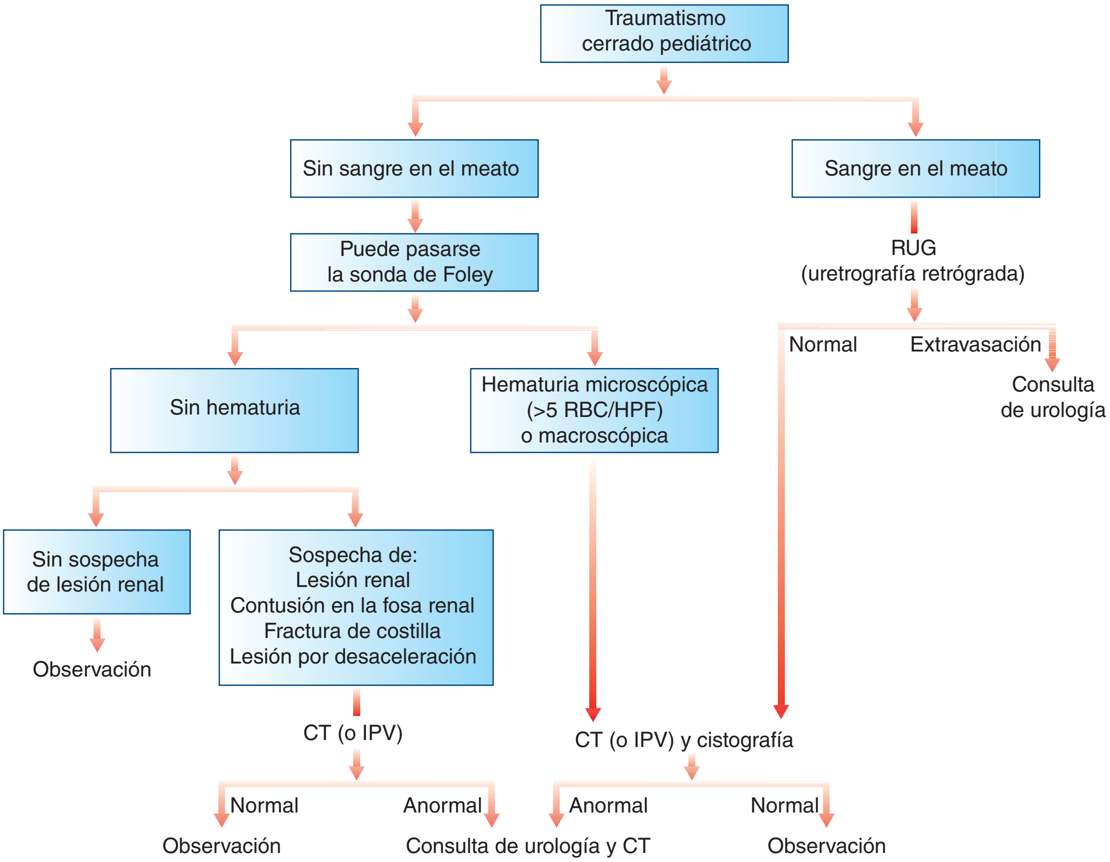
3. Cistografía retrógrada: el llenado de la vejiga con material de contraste es esencial para establecer si hay perforación de ésta. Deben instilarse por lo menos 300 ml de medio de contraste para distensión vesical completa. Debe obtenerse una radiografía con la vejiga llena y una segunda después de que la vejiga se ha vaciado mediante drenaje por gravedad. Estas dos radiografías establecen el grado de lesión vesical, además del tamaño de los hematomas pélvicos circundantes.


Traumatismo cerrado en adulto
Sin sangre en el meato
Sangre en el meato
RUG (uretrografía retrógrada)
Normal
No puede pasar la sonda
Puede pasarse la sonda de Foley
Consulta de urología
Hematuria
Sin hematuria
Observar
Considerar CT o IVP en lesión mayor por desaceleración
Hematuria macroscópica
Microhematuria (tira reactiva positiva >5 RBC/HPF)
CT (o IVP) y cistografía
Normal
Anormal
Observar
Consulta de urología
Con choque SBP <90 mmHg en la escena o en la sala de urgencias)
Sin choque
Fractura pélvica
Sin fractura pélvica
Considerar CT o IVP en lesión mayor por desaceleración
CT (o IVP) (y cistografía con fractura pélvica y hematuria macroscópica)
Cistografía
Observar
Anormal
Normal
Normal
Anormal
Consulta de urología
Observar
Consulta de urología

▲ **Figura 18.1.** Algoritmo para la estadificación de traumatismos cerrados en adultos.


Lesiones penetrantes
Hemodinámica estable
Hemodinámica inestable
Quirófano
A: Parte inferior del tórax Fosa renal, espalda, o ambos Abdomen
A: Área suprapúbica
A: Pene
A: Escroto
CT abdominal
CT abdominal y cistografía
Consulta de urología y uretrografía retrógrada, si es positivo a hematuria micro o macroscópica
Consulta de urología
Normal
Anormal
Observación
Consulta de urología
Anormal
Normal
Observación

▲ **Figura 18.2.** Algoritmo para la estadificación de traumatismos penetrantes en adultos.


Traumatismo cerrado pediátrico
Sin sangre en el meato
Sangre en el meato
Puede pasarse la sonda de Foley
RUG (uretrografía retrógrada)
Normal
Extravasación
Consulta de urología
Sin hematuria
Hematuria microscópica (>5 RBC/HPF) o macroscópica
Sin sospecha de lesión renal
Observación
Sospecha de: Lesión renal Contusión en la fosa renal Fractura de costilla Lesión por desaceleración
CT (o IPV)
CT (o IPV) y cistografía
Normal
Anormal
Observación
Consulta de urología y CT
Anormal
Normal
Observación

▲ **Figura 18.3.** Algoritmo para la estadificación de traumatismos cerrados en niños.

La cistografía con CT es excelente para establecer la lesión vesical. En el momento de la exploración, es probable que se haga con llenado retrógrado de la vejiga con 300 ml de medio de contraste para asegurar la distensión adecuada que permita detectar la lesión.

4. Uretrografía: puede insertarse una sonda pequeña (12 F) en el meato uretral y colocarse 3 ml de agua en el globo para mantener la sonda en posición. Después de la inyección retrógrada de 20 ml de material de contraste hidrosoluble, la uretra aparece definida con claridad en la placa, y se visualiza la extravasación en el área bulbar profunda, en caso de una lesión en silla de montar (o extravasación libre en el espacio retropúbico en caso de disrupción prostatomembranosa).

5. Arteriografía: la arteriografía puede ayudar a definir las lesiones parenquimatosas y vasculares renales. También es útil para la detección de hemorragia persistente de fracturas pélvicas para fines de embolización con esponja estéril o coagulación autóloga.

6. Urografía intravenosa: la urografía intravenosa puede usarse para detectar lesión renal y ureteral. Esto se hace mejor con inyección de dosis elevada de bolo de medio de contraste (2.0 ml/kg) seguido por placas apropiadas.

B. Cistoscopia y urografía retrógrada

La cistoscopia y la urografía retrógrada pueden ser útiles para detectar lesión ureteral, pero apenas son necesarias, porque la información puede obtenerse mediante técnicas menos invasivas.

C. Ultrasonografía abdominal

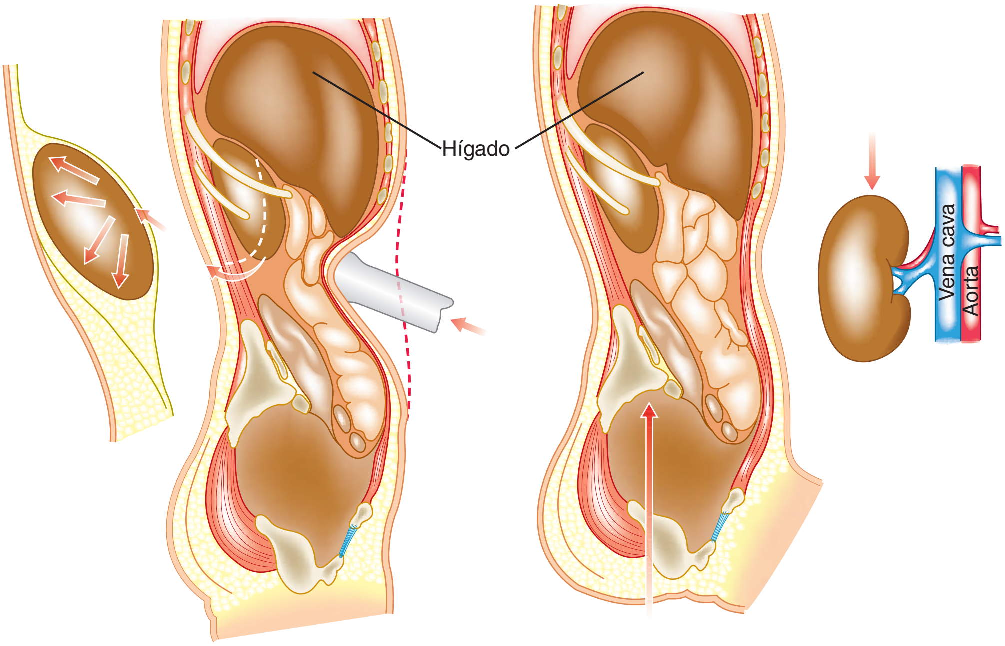
No se ha demostrado que la ultrasonografía abdominal agregue información sustancial durante la evaluación inicial de traumatismo abdominal considerable.

LESIONES RENALES

Las lesiones renales son las más comunes del aparato urinario. El riñón está bien protegido por músculos lumbares pesados, costillas y vísceras en sentido anterior. Las costillas y las apófisis transversas vertebrales fracturadas pueden penetrar en el parénquima o la vasculatura renal. La mayor parte de las lesiones ocurren por accidentes de automóviles o percances deportivos, sobre todo en hombres y niños. Los riñones con trastornos patológicos como hidronefrosis o tumores cancerosos se rompen con mayor facilidad a partir de traumatismos leves.

▶ Etiología (figura 18.4)

El traumatismo cerrado que afecta de manera directa al abdomen, la fosa renal o la espalda es el mecanismo más común, y es responsable de 80 a 85% de todas las lesiones renales. El traumatismo puede deberse a accidentes automovilísticos, peleas, caídas y deportes de contacto. Las colisiones vehiculares a alta velocidad pueden producir traumatismo renal importante debido a la rápida desaceleración y causar lesión vascular importante. Las heridas por arma de fuego o punzocortantes causan lesiones penetrantes al riñón; cualquiera de estas heridas en la fosa renal debe considerarse una



▲ **Figura 18.4.** Mecanismos de lesión renal. ***Izquierda:*** golpe directo al abdomen. El dibujo más pequeño muestra la fuerza del golpe irradiando desde el hilio renal. ***Derecha:*** caída de nalgas desde cierta altura (contragolpe de riñón). El dibujo más pequeño muestra la dirección de la fuerza ejercida sobre el riñón desde arriba. Desgarramiento del hilio renal.

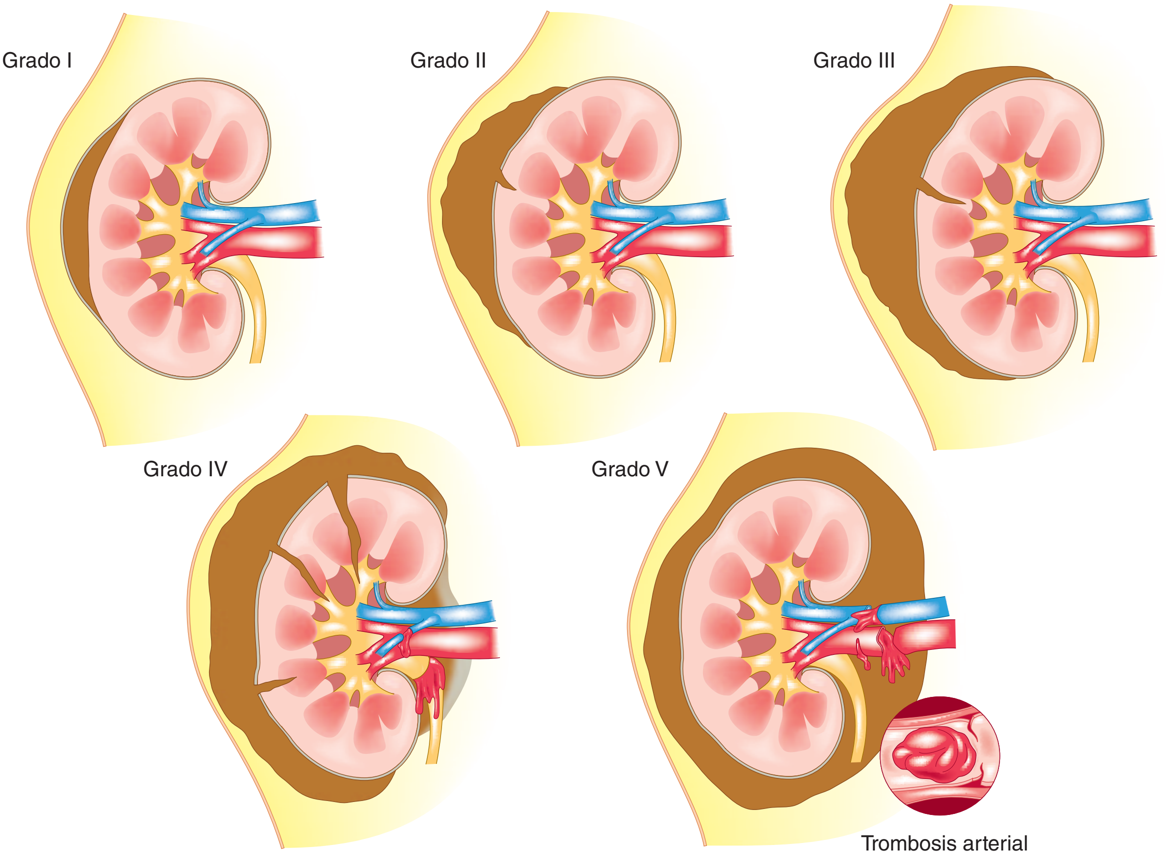


Figura 18.5.

causa de lesión renal, hasta que se pruebe lo contrario. Las lesiones relacionadas de vísceras abdominales están presentes en 80% de las heridas penetrantes renales.

Patología y clasificación (figura 18.5)

A. Datos patológicos tempranos

Las laceraciones debidas a traumatismo cerrado suelen ocurrir en el plano transverso del riñón. El mecanismo de la lesión es mediante fuerza transmitida del centro del impacto al parénquima renal. En lesiones por desaceleración rápida, el riñón se mueve hacia arriba o hacia abajo, causando estiramiento súbito del hilio renal y, en ocasiones, avulsión completa o parcial. La trombosis aguda de la arteria renal puede ser causada por un desgarramiento íntimo debido a lesiones de desaceleración rápida por estiramiento súbito.

La clasificación patológica de las lesiones renales es la siguiente:

Grado 1 (la más común): contusión renal o equimosis del parénquima renal. La hematuria microscópica es común, pero en raras ocasiones se presenta la macroscópica.

Grado 2: laceración parenquimatosa renal en la corteza renal. Por lo general, el hematoma perirrenal es pequeño.

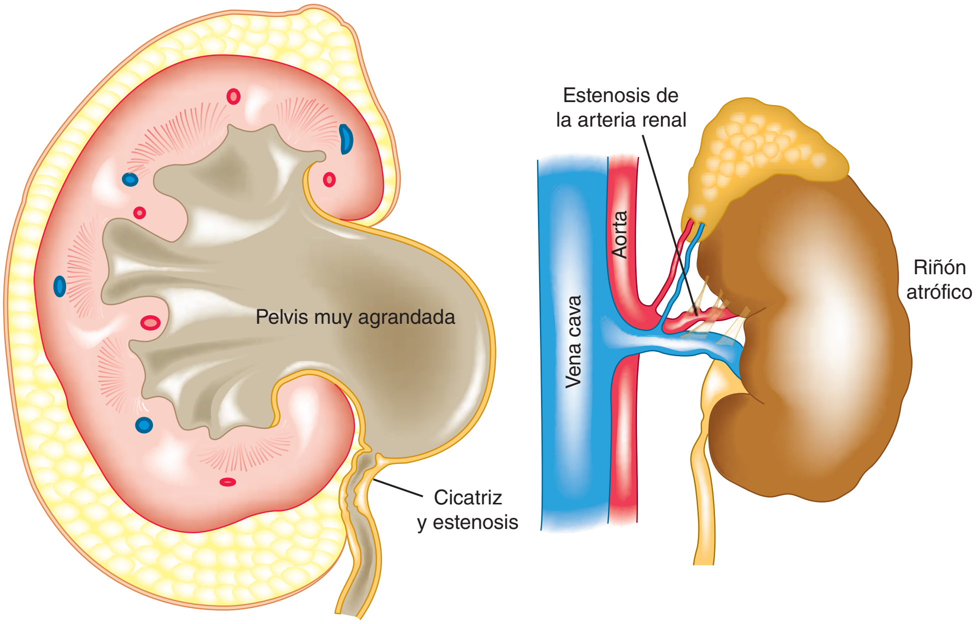
Grado 3: la laceración parenquimatosa renal se extiende a través de la corteza y la médula renal. La hemorragia puede ser significativa en presencia de hematoma retroperitoneal grande.

Grado 4: laceración parenquimatosa renal (sola o múltiple) que se extiende al sistema colector renal; también trombosis de la arteria renal principal a partir de traumatismo cerrado, vena renal segmentaria, o ambos; o lesión arterial con hemorragia contenida.

Grado 5: múltiples laceraciones parenquimatosas renales de grado 4, avulsión pedicular o ambas; lesión de la vena o la arteria renal principal debida a traumatismo penetrante; trombosis de la principal vena o arteria renal.

B. Datos patológicos tardíos (figura 18.6)

1. Urinoma: laceraciones profundas que no se reparan pueden deberse a extravasación urinaria persistente y complica-



▲ **Figura 18.6.** Datos patológicos tardíos en traumatismos renales. ***Izquierda:*** estenosis ureteropélvica con hidronefrosis secundaria a fibrosis de extravasación de sangre y orina. ***Derecha:*** atrofia del riñón causada por lesión (estenosis) de irrigación de sangre arterial.

ciones posteriores de una masa renal perinéfrica grande y, con el tiempo, hidronefrosis y formación de abscesos.

2. Hidronefrosis: hematomas grandes en el retroperitoneo y extravasación urinaria relacionada pueden producir fibrosis perinéfrica que cubre la unión ureteropélvica, causando hidronefrosis. La urografía intravenosa de seguimiento está indicada en todos los casos de traumatismo renal importante.

3. Fístula arteriovenosa: las fístulas arteriovenosas pueden ocurrir tras lesiones penetrantes, pero no son comunes.

4. Hipertensión vascular renal: se ve comprometido el flujo de sangre en el tejido, que termina siendo inviable debido a la lesión; esto produce hipertensión vascular renal en < 1% de los casos. También se ha reportado que la fibrosis por el traumatismo circundante ha constreñido la arteria renal y causado hipertensión renal.

Datos clínicos e indicaciones para análisis

Hematuria microscópica o macroscópica después de traumatismo abdominal indica lesión de las vías urinarias. Es importante repetir que una lesión punzocortante o por arma de fuego en el área de la fosa renal debe alertar al médico sobre posible lesión renal, haya o no hematuria presente. Algunos casos de lesión vascular renal no están relacionados con hematuria. Estos casos casi siempre se deben a accidentes por desaceleración rápida y son una indicación para estudios de imagenología.

El grado de lesión renal no corresponde al de la hematuria, porque en ocasiones se presenta hematuria macroscópica en traumatismos renales menores y sólo hematuria leve en traumatismos importantes. Sin embargo, no todos los pacientes adultos que sufren traumatismo cerrado requieren evaluación del riñón (figura 18.1). Miller y McAninch (1995) hicieron las siguientes recomendaciones con base en los datos en > 1 800 lesiones traumáticas cerradas en los riñones: debe someterse a evaluación radiográfica a pacientes con hematuria macroscópica o con hematuria microscópica y choque (presión arterial sistólica < 90 mmHg); pero no es necesaria en quienes presentan hematuria microscópica sin choque. Sin embargo, en caso de que la exploración física o lesiones relacionadas despierten sospecha razonable de lesión renal, debe sometérseles a imagenología renal. Esto es cierto sobre todo en pacientes con traumatismo por desaceleración rápida, que pueden tener lesión renal sin presencia de hematuria.

A. Síntomas

Por lo general, hay evidencia visible de traumatismo abdominal. El dolor puede estar localizado en una fosa renal o sobre el abdomen. Lesiones relacionadas como víscera abdominal rota o fracturas pélvicas múltiples también causan dolor abdominal agudo y pueden oscurecer la presencia de lesión renal. El sondaje suele revelar hematuria. La hemorragia retroperitoneal puede causar distensión abdominal, íleo, náuseas y vómito.

B. Signos

Al principio, es posible que se observen choque o signos de pérdida grande de sangre, debido a fuerte hemorragia retroperitoneal. A menudo, se observa equimosis en la fosa renal o los cuadrantes superiores del abdomen. Con frecuencia se observan fracturas de las costillas inferiores. Puede encontrarse dolor difuso a la palpación en el abdomen; un "abdomen agudo" suele indicar hemorragia libre en la cavidad peritoneal. Una masa palpable puede representar un hematoma retroperitoneal grande o, tal vez, extravasación urinaria. Si se ha desgarrado el retroperitoneo, es posible que se observe sangre en la cavidad peritoneal, aunque no se palpe una masa. Es posible que el abdomen esté distendido y que los ruidos intestinales estén ausentes.

C. Datos de laboratorio

Suele estar presente hematuria microscópica o macroscópica. Al principio, es posible que el hematocrito sea normal, pero se llega a encontrar una caída cuando se realizan estudios seriales. Este dato representa hemorragia retroperitoneal persistente y desarrollo de un hematoma retroperitoneal grande. En caso de hemorragia persistente, es posible que se necesite cirugía.

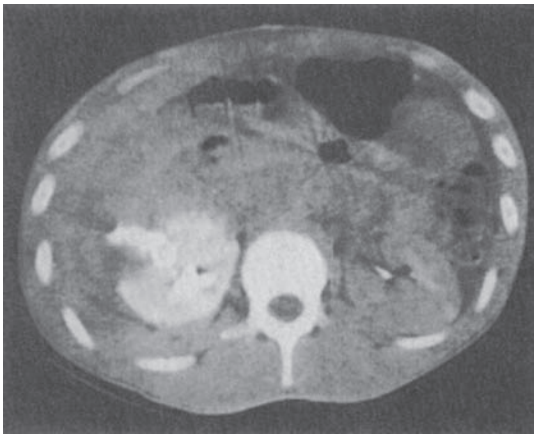
D. Estadificación y datos radiográficos

La estadificación de lesiones renales permite un abordaje sistemático de estos problemas (figuras 18.1 a 18.3). Los estudios adecuados ayudan a definir la extensión de la lesión y determinar el tratamiento apropiado. Por ejemplo, el traumatismo cerrado al abdomen relacionado con hematuria macroscópica y una urografía normal no requiere estudios adicionales; sin embargo, la falta de visualización del riñón requiere arteriografía inmediata o CT para determinar si existe lesión vascular renal. La ultrasonografía y la urografía retrógrada son poco útiles al principio en la evaluación de lesiones renales.

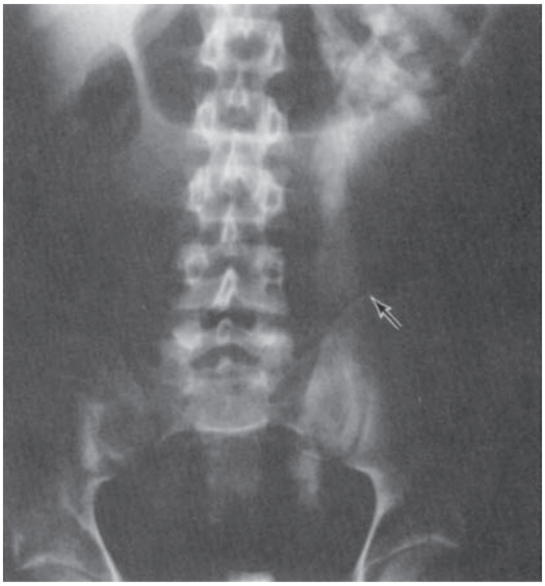
La estadificación empieza con una CT abdominal, el medio más directo y efectivo de estadificación de lesiones renales. Esta técnica incruenta define con claridad las laceraciones parenquimatosas y la extravasación urinaria; muestra la extensión del hematoma retroperitoneal; identifica tejido no viable; y delimita lesiones a órganos circundantes como páncreas, bazo, hígado e intestinos (figura 18.7). (Si no se dispone de CT, puede obtenerse una pielografía intravenosa [figura 18.8].)

La arteriografía define las lesiones arteriales y parenquimatosas principales cuando no se han realizado estudios completos previos. La trombosis arterial y la avulsión del pedículo renal se diagnostican mejor mediante arteriografía y son probables cuando el riñón no se visualiza en estudios de imagenología (figura 18.9). Las causas principales de falta de visualización en una urografía intravenosa son avulsión pedicular total, trombosis arterial, contusión grave que causa espasmo vascular y ausencia del riñón (congénita o por operación).

Las gammagrafías renales se han usado en la estadificación de traumatismo renal. Sin embargo, en tratamiento de urgencias, esta técnica es menos sensible que la arteriografía o CT.



▲ **Figura 18.7.** Tomografía computarizada de riñón derecho luego de lesión con arma punzocortante. Se ve laceración con extravasación de orina. Está presente hematoma retroperitoneal derecho.



▲ **Figura 18.8.** Traumatismo cerrado renal en el riñón izquierdo, que muestra extravasación (en la *flecha*) en la urografía intravenosa.

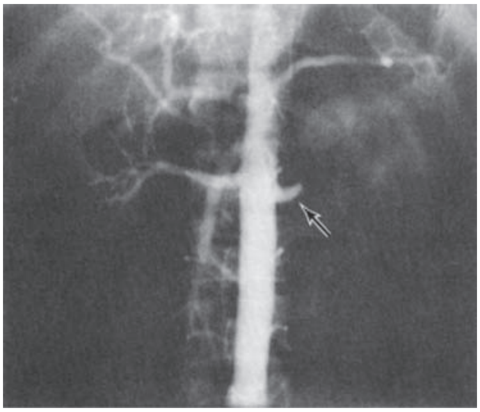


Figura 18.9. Arteriografía después de traumatismo abdominal cerrado que muestra datos típicos de trombosis aguda de la arteria renal (*flecha*) del riñón izquierdo.

Diagnóstico diferencial

Los traumatismos a las zonas abdominales y de la fosa renal no siempre se relacionan con lesión renal. En estos casos, no hay hematuria, y los resultados de los estudios imagenológicos son normales.

Complicaciones

A. Complicaciones tempranas

La hemorragia es, quizá, la complicación inmediata más importante de lesión renal. La hemorragia retroperitoneal abundante puede llevar a exsanguinación rápida. Debe observarse de cerca a los pacientes, con vigilancia cuidadosa de presión arterial y hematocrito. Debe hacerse en forma temprana una estadificación completa (figuras 18.1 a 18.3). Debe vigilarse con cuidado el tamaño y la expansión de masas palpables. La hemorragia cesa de manera espontánea en 80 a 85% de los casos. Es posible que la hemorragia retroperitoneal persistente o la hematuria macroscópica abundante requiera operación en una etapa temprana.

La extravasación urinaria por fractura renal puede aparecer como una masa en expansión (urinoma) en el retroperitoneo. Estos conjuntos son propensos a formación de abscesos y septicemia. Un hematoma retroperitoneal en resolución puede causar una fiebre ligera (38.3°C [101°F]), pero temperaturas mayores sugieren infección. Es posible que se forme un absceso perinéfrico, lo que produce dolor a la palpación en el abdomen y dolor en la fosa renal.

B. Complicaciones tardías

Hipertensión, hidronefrosis, fístula arteriovenosa, formación de cálculos y pielonefritis son complicaciones tardías importantes. Es necesaria la vigilancia cuidadosa de la presión arterial durante varios meses, en busca de hipertensión. A los 3 a 6 meses, debe obtenerse una urografía intravenosa o una CT de seguimiento, para asegurar que la cicatrización perinéfrica no haya causado hidronefrosis ni compromiso vascular; es posible que ocurra atrofia renal a partir del compromiso vascular y se le detecta mediante urografía de seguimiento. Puede ocurrir hemorragia tardía abundante de una a cuatro semanas después de la lesión.

Tratamiento

A. Medidas de urgencia

Los objetivos de la atención temprana son tratamiento inmediato de choque y hemorragia, reanimación completa y evaluación de lesiones relacionadas.

B. Tratamientos quirúrgicos

1. Lesiones cerradas: las lesiones renales menores debidas a traumatismo cerrado representan 85% de los casos y, por lo general, no requieren operación. La herramienta se detiene de manera espontánea con descanso en cama e hidratación. Entre los casos en que está indicada la operación se encuentran los relacionados con hemorragia retroperitoneal persistente, extravasación urinaria, evidencia de parénquima renal inviable y lesiones pediculares renales (<5% de todas las lesiones renales). La estadificación preoperatoria agresiva permite la definición completa de la lesión antes de operar.

2. Lesiones penetrantes: deben explorarse mediante cirugía las lesiones penetrantes. Una excepción ocasional a esta regla es cuando la estadificación ha sido completa y sólo se observa una lesión parenquimatosa menor, sin extravasación urinaria. En 80% de los casos de lesión penetrante, la lesión a un órgano relacionado requiere operación; por tanto, la exploración renal sólo es una extensión de este procedimiento.

C. Tratamiento de complicaciones

Un urinoma retroperitoneal o un absceso perinéfrico requiere drenado quirúrgico inmediato. La hipertensión requiere reparación vascular o nefrectomía. Es posible que la hidronefrosis requiera corrección quirúrgica o nefrectomía.

La angioembolización realizada mediante radiología con intervención proporciona control excelente de hemorragia activa del riñón. Este método, en el entorno del traumatismo, suele usarse con más frecuencia cuando se ha seleccionado el tratamiento no operativo y persiste la hemorragia parenquimatosa renal o se desarrolla después de días o semanas de observación.

Pronóstico

Con un seguimiento cuidadoso, la mayor parte de las lesiones renales tienen un pronóstico excelente, con curación espontánea y recuperación de la función renal. La CT y la radiografía renales, además de la vigilancia de la presión arterial, aseguran la detección y el tratamiento apropiado de la hidronefrosis y la hipertensión tardías.

LESIONES DEL URÉTER

La lesión ureteral es rara pero puede ocurrir, por lo general durante un procedimiento quirúrgico difícil en la pelvis o como resultado de lesiones con arma punzocortante o de fuego. Los accidentes por desaceleración rápida pueden separar el uréter de la pelvis renal. La manipulación endoscópica con canasta de cálculos ureterales puede producir una lesión.

Etiología

Las masas pélvicas grandes (benignas o no) pueden desplazar al uréter en sentido lateral y engullirlo en la fibrosis reactiva. Esto puede llevar a lesión ureteral durante la disección, si el órgano tiene una mala posición anatómica. Los trastornos inflamatorios pélvicos pueden afectar al uréter de una manera similar. Un carcinoma extenso del colon puede invadir áreas fuera de la pared del colon y afectar de manera directa al uréter; por tanto, tal vez se necesite la resección del uréter junto con el tumor. Puede ocurrir desvascularización con disecciones extensas de ganglios linfáticos pélvicos o después de tratamiento de radiación a la pelvis, en caso de cáncer pélvico. En estas situaciones, pueden desarrollarse fibrosis ureteral y la subsiguiente formación de estenosis, junto con fístulas ureterales. La manipulación endoscópica de un cálculo ureteral con una canasta para cálculos o un ureteroscopio puede producir perforación o separación ureteral.

Patogénesis y patología

Durante una cirugía pélvica difícil, puede llegar a ligarse y cortarse el uréter, sin advertirlo. En estos casos, suelen presentarse septicemia y daño renal grave después de la operación. Si no se reconoce un uréter dividido en forma parcial durante la operación, se presenta extravasación urinaria y la formación posterior de un urinoma grande, que suele llevar a la creación de una fístula ureterovaginal o ureterocutánea. También puede ocurrir la extravasación intraperitoneal de orina, causando íleo y peritonitis. Después de la sección transversal parcial del uréter, se desarrolla algún grado de estenosis y fibrosis reactiva, con hidronefrosis concomitante de leve a moderada.

Datos clínicos

A. Síntomas

Si el uréter se ha ligado por completo o de manera parcial durante la operación, el curso posoperatorio suele marcarse por fiebre de 38.3 a 38.8°C (101 a 102°F), además de dolor en la fosa renal y el cuadrante inferior. A menudo, estos pacientes experimentan íleo paralítico con náuseas y vómito. Si se desarrolla fístula ureterovaginal o cutánea, por lo general sucede en los primeros 10 días después de la operación.

Deben sospecharse lesiones ureterales debidas a violencia externa en pacientes que han recibido heridas en el retroperitoneo por arma punzocortante o de fuego. Al parecer, la porción media del uréter es el sitio más común de lesión penetrante. Suele haber lesiones relacionadas en la vasculatura y otras vísceras abdominales.

B. Signos

La hidronefrosis aguda de un uréter ligado por completo produce fuerte dolor en la fosa renal y dolor abdominal con náuseas y vómito en una etapa temprana del curso posoperatorio con íleo relacionado. Es posible que se presenten signos y síntomas de peritonitis aguda si hay extravasación urinaria en la cavidad peritoneal. La secreción acuosa de la lesión o por la vagina puede identificarse como orina al determinar la concentración de creatinina de una muestra pequeña (la orina tiene casi la misma concentración de creatinina que el suero) y mediante la inyección intravenosa de 10 ml de índigo carmín, que aparece en la orina como azul oscuro.

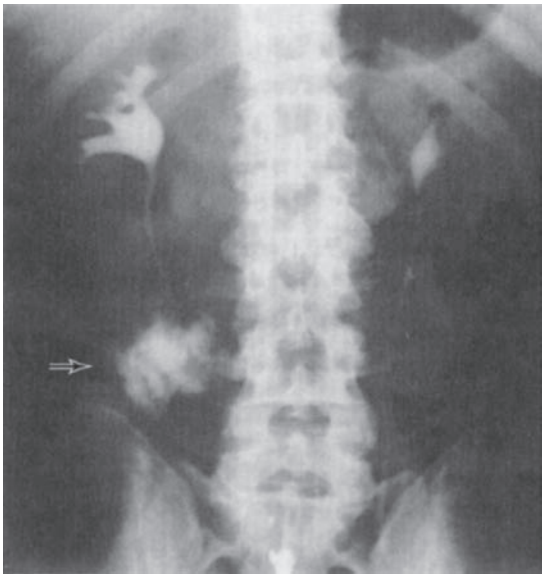
C. Datos de laboratorio

La lesión ureteral debida a violencia externa se manifiesta con hematuria microscópica en 90% de los casos. Los análisis de orina y de otro tipo en el laboratorio tienen poco uso para el diagnóstico cuando la lesión ha ocurrido por otras causas.

D. Datos de imagenología

El diagnóstico se hace mediante urografía intravenosa o CT abdominal en espiral demorada. Una radiografía simple del abdomen puede mostrar un área grande de mayor densidad en la pelvis o en un área del retroperitoneo donde se sospecha lesión. Después de la inyección de medio de contraste, se observa demora en la excreción con hidronefrosis. El corte transversal parcial del uréter produce una excreción más rápida, pero la hidronefrosis persistente suele estar presente y en radiografías demoradas se observa extravasación de contraste en el sitio de la lesión (figura 18.10).

En la lesión aguda por violencia externa, la urografía intravenosa suele aparecer normal, con llenado muy leve hacia abajo, hasta el punto de extravasación en el corte transversal del uréter.



▲ **Figura 18.10.** Las lesiones punzocortantes del úreter derecho muestran extravasación (en la *flecha*) en la urografía intravenosa.

La ureterografía retrógrada muestra el sitio exacto de la obstrucción o extravasación.

E. Ultrasonografía

La ultrasonografía delimita hidrouréter o extravasación urinaria mientras se desarrolla un urinoma y es, quizá, el mejor medio de descartar lesión ureteral en el periodo posoperatorio temprano.

F. Gammagrafía

La gammagrafía muestra excreción demorada en el lado lesionado, con evidencia de cifras crecientes debido a la acumulación de orina en la pelvis renal. Sin embargo, su mayor beneficio es la evaluación de la función renal después de corrección quirúrgica.

Diagnóstico diferencial

La obstrucción intestinal y la peritonitis posquirúrgicas pueden causar síntomas similares a los de la obstrucción ureteral aguda por lesión. Fiebre, "abdomen agudo", náuseas y vómito relacionados después de cirugía pélvica difícil son indicaciones definitivas para detección mediante ecografía o urografía intravenosa para establecer si ha ocurrido lesión ureteral.

Después de la cirugía, puede considerarse infección en pacientes con fiebre, íleo y dolor a la palpación localizado. Los mismos datos son consistentes con extravasación urinaria y formación de urinoma.

La pielonefritis aguda en el periodo posoperatorio inicial puede producir datos similares a los de la lesión ureteral. La ecografía muestra resultados normales, y la urografía no muestra evidencia de obstrucción.

Complicaciones

La lesión ureteral puede complicarse por formación de estenosis con hidronefrosis resultante en el área de la lesión. La extravasación urinaria crónica debida a lesión no reconocida puede llevar a la formación de un urinoma retroperitoneal grande. La pielonefritis debida a hidronefrosis e infección urinaria puede requerir drenado proximal inmediato.

Tratamiento

Se requiere el tratamiento inmediato de lesiones ureterales. La mejor oportunidad para la reparación correcta se presenta en el quirófano cuando ocurre la lesión. Si ésta sólo se reconoce hasta 7 a 10 días después del evento y no hay infección, absceso u otras complicaciones, lo indicado es la reexploración y la reparación inmediatas. Debe pensarse en el drenado urinario proximal mediante nefrostomía percutánea o formal si la lesión se reconoce en una etapa tardía o si el paciente tiene complicaciones significativas que hacen que la reconstrucción inmediata resulte poco satisfactoria. Los objetivos de la reparación ureteral consisten en alcanzar el desbridamiento completo, una anastomosis espatulada libre de tensión, cierre hermético, endoprótesis ureteral (en casos seleccionados) y drenado retroperitoneal.

A. Lesiones del uréter inferior

Las lesiones en el tercio inferior del uréter permiten varias opciones de tratamiento. El procedimiento de elección es la reimplantación en la vejiga junto con un procedimiento de enganche al psoas para reducir al máximo la tensión en la anastomosis ureteral. Cuando sea posible, debe realizarse un procedimiento antirreflujo. La ureteroureterostomía primaria puede usarse en lesiones del tercio inferior, cuando el uréter se ha ligado sin corte transversal. Por lo general, el uréter tiene la longitud suficiente para este tipo de anastomosis. Puede usarse un colgajo en tubo de la vejiga cuando el uréter es más corto.

Es posible usar la transureteroureterostomía en lesiones del tercio inferior, si se ha desarrollado urinoma extenso e infección pélvica. Este procedimiento permite anastomosis y reconstrucción en un área alejada de los procesos patológicos.

B. Lesiones del uréter medio

Por lo general, las lesiones del uréter medio se producen debido a violencia externa y se reparan mejor mediante ureteroureterostomía o transureteroureterostomía primaria.

C. Lesiones del uréter superior

Las lesiones del tercio superior del uréter se manejan mejor mediante ureteroureterostomía primaria. Si hay pérdida extensa del uréter, también puede hacerse el autotrasplante del riñón, además del reemplazo intestinal del uréter.

D. Endoprótesis

La mayor parte de las anastomosis después de la reparación de la lesión ureteral deben incluir una endoprótesis. La técnica preferida consiste en insertar una endoprótesis interna de silicón a través de la anastomosis, antes del cierre. Estas endoprótesis tienen en cada extremo una curva en J con memoria para evitar su migración en el periodo posquirúrgico. Después de 3 a 4 semanas de curación, las endoprótesis pueden retirarse de la vejiga por vía endoscópica. Las ventajas de la endoprótesis interna son la conservación de un uréter recto con un calibre constante durante la curación inicial, la presencia de un conducto para la orina durante la curación, prevención de la extravasación urinaria, mantenimiento de la derivación urinaria y retiro fácil.

Pronóstico

El pronóstico para la lesión ureteral es excelente, si el diagnóstico se hace temprano y se realiza a tiempo una cirugía correctiva. La demora en el diagnóstico empeora el pronóstico, debido a infección, hidronefrosis, absceso y formación de fístula.

LESIONES VESICALES

Las lesiones de la vejiga ocurren con más frecuencia debido a fuerza externa y, en ocasiones, se relacionan con fracturas

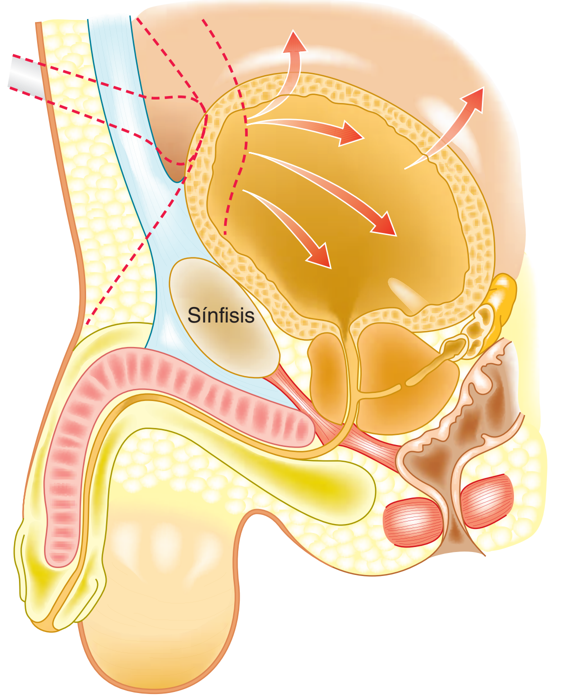


Figura 18.11. Mecanismo de lesión vesical. Un golpe directo sobre la vejiga llena causa mayor presión intravesical. Si la vejiga se rompe, por lo general lo hace en la cavidad peritoneal.

pélvicas. (Casi 15% de todas las fracturas pélvicas están relacionadas con lesiones vesicales o ureterales concomitantes.) Puede producirse lesión iatrogénica por procedimientos ginecológicos y otros procedimientos pélvicos extensos, además de reparaciones de hernia y operaciones transuretrales.

Patogénesis y patología (figura 18.11)

La pelvis ósea protege muy bien a la vejiga urinaria. Cuando la pelvis se fractura debido a traumatismo cerrado, los fragmentos del sitio de la fractura pueden perforar la vejiga. Por lo general, estas perforaciones producen ruptura extraperitoneal. Si la orina se infecta, las perforaciones vesicales extraperitoneales pueden producir absceso pélvico profundo e inflamación pélvica considerable.

Cuando la vejiga está llena casi a su capacidad, un golpe directo en el abdomen puede producir disrupción vesical. Este tipo de disrupción suele ser intraperitoneal. Debido a que el reflejo del peritoneo pélvico cubre el domo de la vejiga, una laceración lineal permite que la orina fluya en la cavidad abdominal. Si el diagnóstico no se establece de inmediato y si la orina es estéril, no se observan síntomas durante varios días. Si la orina está infectada, se desarrollan de inmediato peritonitis y abdomen agudo.

Datos clínicos

La fractura pélvica acompaña la ruptura vesical en 90% de los casos. El diagnóstico de fractura pélvica puede hacerse al principio en la sala de urgencias por compresión lateral en la pelvis ósea, porque el sitio de la fractura muestra crepitación articular y puede ser dolorosa a la palpación.

A. Síntomas

Suele haber antecedentes de traumatismo en el hipogastrio. Por lo general, la lesión cerrada es la causa. Es común que los pacientes no logren orinar, pero cuando ocurre la micción espontánea, por lo general está presente hematuria macroscópica. La mayoría de los pacientes se queja de dolor pélvico o hipogástrico.

B. Signos

La hemorragia abundante relacionada con fractura pélvica puede producir choque hemorrágico, por lo general por disrupción venosa de los vasos pélvicos. La evidencia de lesión externa por arma de fuego o punzocortante en el hepigastrio debe despertar sospecha de lesión vesical, manifestada por marcado dolor a la palpación en el área suprapúbica y el hipogastrio. Un abdomen agudo puede presentarse con rotura de la vejiga intraperitoneal. En la exploración rectal, las marcas distintivas pueden ser indistintas, debido a un hematoma pélvico grande.

C. Datos de laboratorio

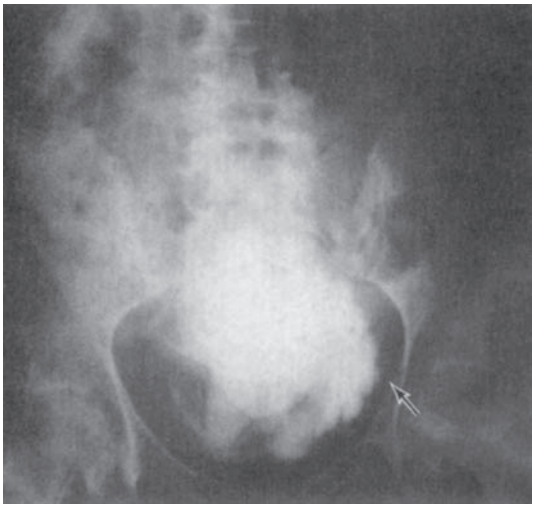
Por lo general, se necesita el sondaje en pacientes con traumatismo pélvico, pero no si se observa secreción uretral hemorrágica. Este tipo de secreción indica lesión uretral, y se requiere una uretrografía antes del sondaje (figuras 18.1 a 18.3). Cuando se ha hecho el sondaje, suele presentarse hematuria macroscópica o, con menos frecuencia, microscópica. La orina tomada de la vejiga en el sondaje inicial debe cultivarse para determinar si hay infección.

D. Datos radiográficos

Una radiografía abdominal simple muestra fracturas pélvicas. Puede haber brumosidad sobre el hipogastrio debido a extravasación de sangre y orina. Debe obtenerse una CT para establecer si están presentes lesiones renales y ureterales.

La disrupción de la vejiga se muestra en la cistografía. La vejiga debe llenarse con 300 ml de medio de contraste y obtenerse una radiografía simple del hipogastrio. Debe permitirse que el medio de contraste drene por completo, y debe tomarse una segunda radiografía abdominal. La radiografía posterior al drenado es demasiado importante, porque muestra áreas de extravasación extraperitoneal de sangre y orina que podrían omitirse en la radiografía con la vejiga llena (figura 18.12). Con la extravasación intraperitoneal, el medio de contraste libre se visualiza en el abdomen, resaltando las asas intestinales (figura 18.13).

La cistografía por CT es un método excelente para detectar la ruptura de la vejiga; sin embargo, es necesario el llenado retrógrado de la vejiga con 300 ml de medio de contraste

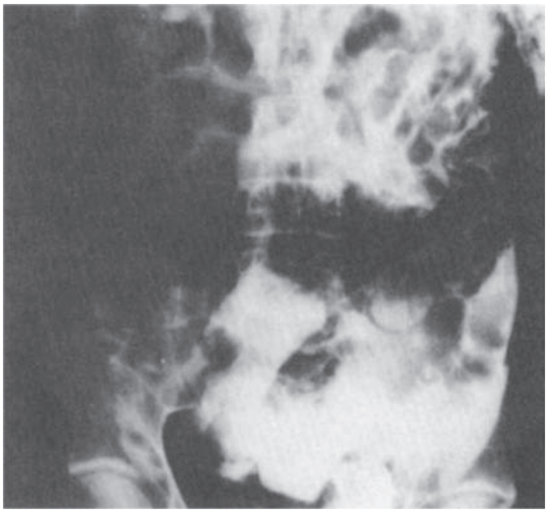


▲ Figura 18.12. Ruptura extraperitoneal de la vejiga. Extravasación (en la *flecha*) vista fuera de la vejiga en la pelvis, en la cistografía.

para distender por completo la vejiga. La distensión incompleta con la consecuente omisión del diagnóstico de ruptura vesical a menudo ocurre cuando se produce pinzamiento de la sonda uretral durante la CT abdominal con inyección de contraste intravenoso.

▶ Complicaciones

Puede desarrollarse un absceso pélvico debido a la ruptura extraperitoneal de la vejiga; si la orina se vuelve infectada, el hematoma pélvico también se infecta. La ruptura intraperitoneal de la vejiga con extravasación de orina en la cavidad abdominal causa peritonitis tardía. La incontinencia parcial puede deberse a lesión vesical cuando la laceración se extiende al cuello de la vejiga. La reparación meticulosa puede asegurar un control urinario normal.



▲ Figura 18.13. Ruptura intraperitoneal de la vejiga. En la cistografía se muestra contraste que rodea a asas de intestino.

▶ Tratamiento

A. Medidas de urgencia

Deben tratarse el choque y la hemorragia.

B. Medidas quirúrgicas

Debe hacerse una incisión en la línea media abdominal. A medida que se aproxima a la vejiga, debe evitarse un hematoma pélvico, que suele ser lateral. La entrada en el hematoma pélvico puede producir una mayor hemorragia debido a liberación de un taponamiento e infección del hematoma, con absceso pélvico posterior. Debe abrirse la vejiga en la línea media e inspeccionarse con cuidado. Después de la reparación, debe dejarse en el lugar una sonda de cistostomía suprapúbica para asegurar el drenado urinario completo y el control de la hemorragia.

1. Ruptura extraperitoneal de la vejiga: este tipo de ruptura puede tratarse con éxito mediante drenado sólo con sonda uretral. (Por lo general, 10 días proporcionan un tiempo de curación adecuado). Los coágulos sanguíneos grandes en la vejiga o las lesiones que incluyen el cuello de la vejiga deben tratarse por medios quirúrgicos.

A medida que la vejiga se abre en la línea media, debe inspeccionarse con cuidado y deben cerrarse las laceraciones desde el interior. Deben usarse suturas absorbibles de ácido poliglicólico o crómicas.

En ocasiones, las laceraciones extraperitoneales de la vejiga se extienden al cuello de la vejiga y deben repararse de manera meticulosa. Las suturas absorbibles finas deben usarse para asegurar la reconstrucción completa, de modo que el paciente tenga control urinario después de la lesión. Estas lesiones se manejan mejor con sondaje uretral permanente y derivación suprapúbica.

2. Ruptura intraperitoneal: las rupturas intraperitoneales de la vejiga deben repararse mediante un tratamiento transperitoneal después de la inspección y el cierre transvesical meticuloso de cualesquiera de las perforaciones. Debe cerrarse con cuidado el peritoneo sobre el área de la lesión. Entonces la vejiga se cierra en capas separadas mediante sutura absorbible. Todo el líquido extravasado de la cavidad peritoneal debe retirarse antes del cierre. En el momento del cierre, debe tenerse cuidado de que la cistostomía suprapúbica esté en posición extraperitoneal.

3. Fractura pélvica: suele estar presente la fractura estable de la rama púbica. En estos casos, el paciente puede ser ambulatorio dentro de 4 a 5 días sin daño o dificultad. Las fracturas pélvicas inestables que requieren fijación externa tienen un curso más prolongado.

4. Hematoma pélvico: puede haber hemorragia descontrolada abundante de la ruptura de vasos pélvicos, aunque no se haya entrado en el hematoma durante la intervención. En la exploración y la reparación de la vejiga, a menudo se controla el problema si se cubre la pelvis con cintas de laparotomía. Si la hemorragia persiste, tal vez sea necesario dejar las cintas en el lugar durante 24 horas y operar una vez más para retirarlas. La embolización de los vasos pélvicos con gasa esterilizada o músculo estriado bajo control angiográfico suele ser útil para controlar hemorragia pélvica persistente.

Pronóstico

Con un tratamiento apropiado, el pronóstico es excelente. La sonda de cistostomía suprapúbica puede retirarse en 10 días, y por lo general el paciente puede orinar con normalidad. Los pacientes con laceraciones que se extienden al área del cuello de la vejiga pueden ser incontinentes de manera temporal, pero pueden recuperar el ganar control completo. En el momento de la secreción, debe realizarse un urocultivo para determinar si la infección relacionada con la sonda requiere tratamiento adicional.

LESIONES URETRALES

Las lesiones uretrales son poco comunes y ocurren con mayor frecuencia en hombres, por lo general relacionadas con fracturas pélvicas o caídas en silla de montar. Son raras en mujeres. Varias partes de la uretra pueden lacerarse, cortarse en sentido transversal o experimentar contusiones. Los tratamientos varían de acuerdo con el nivel de la lesión. La uretra puede separarse en dos divisiones anatómicas amplias: la uretra posterior, que consta de las porciones prostática y membranosa, y la uretra anterior, que consta de las porciones bulbosa y pendulosa.

LESIONES DE LA URETRA POSTERIOR

Etiología (figura 18.14)

La uretra membranosa pasa a través del piso pélvico y el esfínter urinario voluntario y es la porción de la uretra posterior que se lesiona con más frecuencia. Cuando ocurren fracturas pélvicas por traumatismo cerrado, la uretra membranosa se ve rasgada desde el ápice prostático hasta la unión prostatomembranosa. Es posible que la uretra se corte en sentido transversal mediante el mismo mecanismo en la superficie interior de la uretra membranosa.

Datos clínicos

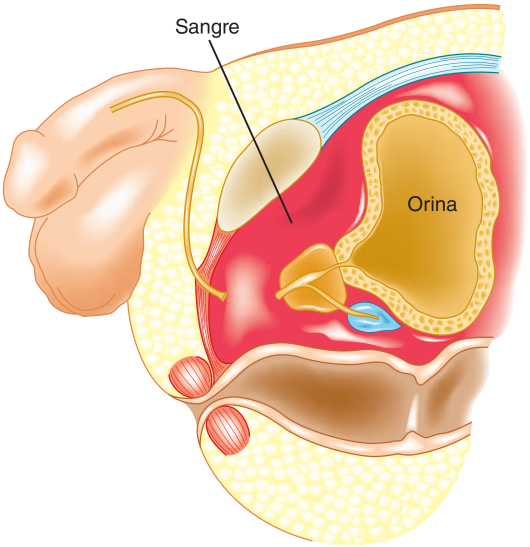
A. Síntomas

Los pacientes suelen quejarse de dolor en la zona del hipogastrio e incapacidad para orinar. Por lo general se obtienen antecedentes de lesión por aplastamiento de la pelvis.

B. Signos

El signo más importante de lesión uretral es la presencia de la sangre en el meato uretral. Nunca puede sobrestimarse la importancia de este dato, porque un intento de pasar una sonda uretral puede producir infección del hematoma periprostático y perivesical y conversión de una laceración incompleta en una completa. La presencia de sangre en el meato uretral externo indica que es necesaria la uretrografía inmediata para establecer el diagnóstico.

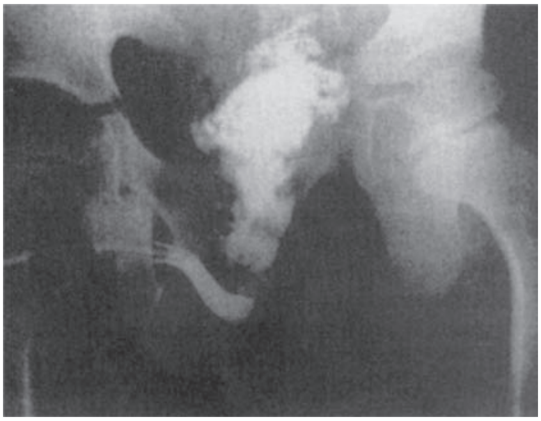
En la exploración física se observan dolor suprapúbico a la palpación y presencia de fractura pélvica. Puede palparse un hematoma pélvico grande y en desarrollo. Suelen notarse contusiones perineales o suprapúbicas. La exploración del recto puede revelar un hematoma pélvico grande con la próstata desplazada en sentido superior. Sin embargo, la exploración rectal puede llevar a confusiones, porque un hematoma pélvico tenso puede parecerse a la próstata a la palpación. El desplazamiento superior de la próstata no ocurre si los ligamentos puboprostáticos permanecen intactos. La disrupción parcial de la uretra membranosa (en la actualidad, 10% de los casos) no está acompañado de desplazamiento prostático.



▲ **Figura 18.14.** Lesión de la uretra posterior (membranosa). La próstata se ha separado de la uretra membranosa secundaria a fractura de la pelvis. Ocurre extravasación sobre el ligamento triangular y es periprostática y perivesical.

C. Datos radiográficos

Suele haber fracturas de la pelvis ósea. Una uretrografía (con 20 a 30 ml de medio de contraste hidrosoluble) muestra el sitio de extravasación en la unión prostatomembranosa. Por lo general, hay extravasación libre de medio de contraste en el espacio perivesical (figura 18.15). La disrupción prostatomembranosa incompleta se ve como una extravasación menor, y una parte del material de contraste que pasa hacia la uretra prostática y la vejiga.



▲ **Figura 18.15.** La uretra prostatomembranosa rota se muestra libre de extravasación en la uretrografía. No se observa que el medio de contraste haya entrado en la uretra prostática.

D. Exploración instrumental

La única instrumentación debe relacionarse con la uretrografía. No deben realizarse sondaje ni uretroscopia, porque estos procedimientos plantean mayor riesgo de hematoma, infección y daño adicional a disrupciones uretrales parciales.

▶ Diagnóstico diferencial

La ruptura de la vejiga puede relacionarse con lesiones uretrales posteriores en casi 20% de los casos. No debe realizarse cistografía antes de la intervención quirúrgica, porque no debe pasarse una sonda uretral. Es necesaria la evaluación de la vejiga durante la operación.

▶ Complicaciones

Entre los contratiempos más graves y debilitantes que se producen por traumatismo del aparato urinario se encuentran estenosis, impotencia e incontinencia como complicaciones de la disrupción prostatomembranosa. En casi 50% de los casos se presentan estenosis secundaria a la reparación primaria y anastomosis. Si se usa el método preferido de la cistostomía suprapúbica con reparación demorada, la incidencia de estenosis puede reducirse en casi 5%.

La incidencia de impotencia después de la reparación primaria es de 30 a 80% (media, casi 50%). Esta cifra puede reducirse a 30 a 35% mediante drenado suprapúbico con reconstrucción uretral demorada.

La incontinencia total urinaria se presenta en < 2% de los pacientes y suele relacionarse con fractura grave al sacro y lesión a los nervios S2 a 4.

▶ Tratamiento

A. Medidas de urgencia

Deben tratarse choque y hemorragia.

B. Medidas quirúrgicas

Debe evitarse el sondaje uretral.

1. Tratamiento inmediato: el tratamiento inicial debe constar de cistostomía suprapúbica para proporcionar drenado urinario. Debe hacerse una incisión en la línea media del área hipogástrica, teniéndose cuidado de evitar el hematoma pélvico grande. Por lo general, la vejiga y la próstata están elevadas en sentido superior por hematomas periprostáticos y perivesicales grandes. A menudo, la vejiga está distendida por un volumen grande de orina acumulado durante el periodo de reanimación y preparación para la cirugía. La orina suele ser clara y estar libre de sangre, pero es probable que haya hematuria macroscópica. Es necesario abrir la vejiga en la línea media e inspeccionarla con cuidado en busca de laceraciones. Si existe una laceración, la vejiga debe cerrarse con material de sutura absorbible y debe insertarse una sonda de cistostomía para drenado urinario. Este método no incluye instrumentación o manipulación uretral. La cistostomía suprapúbica se mantiene en el lugar por tres meses. Esto permite la resolución del hematoma pélvico, y la próstata y la vejiga regresan poco a poco a sus posiciones anatómicas.

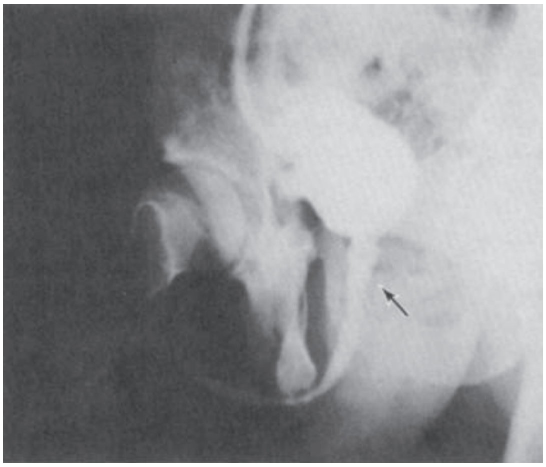
La laceración incompleta de la uretra posterior sana de manera espontánea, y la cistostomía suprapúbica puede retirarse a las 2 o 3 semanas. La sonda de cistostomía no debe retirarse antes de que la cistouretrografía de micción demuestre que no persiste extravasación.

2. Reconstrucción uretral tardía: la reconstrucción de la uretra después de la disrupción prostática puede emprenderse en los tres primeros meses, suponiendo que no hay absceso pélvico ni otra evidencia de infección pélvica persistente. Antes de la reconstrucción, deben hacerse una cistografía y una uretrografía combinadas para determinar la longitud exacta de la estenosis uretral resistente. Esta estenosis suele ser de 1 a 2 cm de largo y situarse en sentido inmediato posterior al hueso púbico. El método preferido es una reconstrucción en una sola etapa del defecto de ruptura uretral con escisión directa del área estenosada y anastomosis de la uretra bulbosa de manera directa al ápice de la próstata. Una sonda uretral de silicón 16F debe dejarse en el lugar con una cistostomía suprapúbica. Las sondas se retiran en un mes, y el paciente tiene la capacidad de orinar (figura 18.16).

3. Realineación uretral inmediata: algunos cirujanos prefieren realinear la uretra de inmediato. La hemorragia persistente y el hematoma circundante crean problemas técnicos. La incidencia de estenosis, impotencia e incontinencia parece elevada que con cistostomía inmediata y reconstrucción tardía. Sin embargo, varios autores han reportado éxito con la realineación uretral inmediata.

C. Medidas generales

Después de la reconstrucción demorada por un método perineal, se permite a los pacientes la ambulación en el primer día posoperatorio y suele dárseles de alta en tres días.



▲ **Figura 18.16.** Reparación tardía de lesión uretral. Uretrografía normal de micción después de reparación transpúbica de estenosis posterior a disrupción uretral prostatomembranosa. La *flecha* indica el área de reparación.

D. Tratamiento de complicaciones

Casi un mes después de la reconstrucción tardía, puede retirarse la sonda uretral y obtenerse una cistografía de micción mediante una sonda de cistostomía suprapúbica. Si la cistografía muestra un área evidente de reconstrucción libre de extravasación, puede retirarse la sonda suprapúbica; si hay extravasación o estenosis, debe mantenerse la cistostomía suprapúbica. Debe obtenerse una uretrografía de seguimiento en el curso de dos meses para observar el desarrollo de la estenosis.

Si la entenosis está presente (< 5%), suele ser muy corta, y la uretrotomía bajo visión directa ofrece cura fácil y rápida. Es posible que el paciente muestre impotencia durante varios meses después de la reparación. La impotencia es permanente en casi 10% de los pacientes. La implantación de una prótesis peneana está indicada si la impotencia persiste dos años después de la reconstrucción (consúltese el capítulo 38). La incontinencia después de la ruptura uretral posterior y la reparación tardía es rara (< 2%) y suele relacionarse con la extensión de la lesión más que con la reparación.

▶ Pronóstico

Si pueden evitarse las complicaciones, el pronóstico es excelente. En última instancia, las infecciones urinarias se resuelven con el tratamiento apropiado.

LESIONES EN LA URETRA ANTERIOR

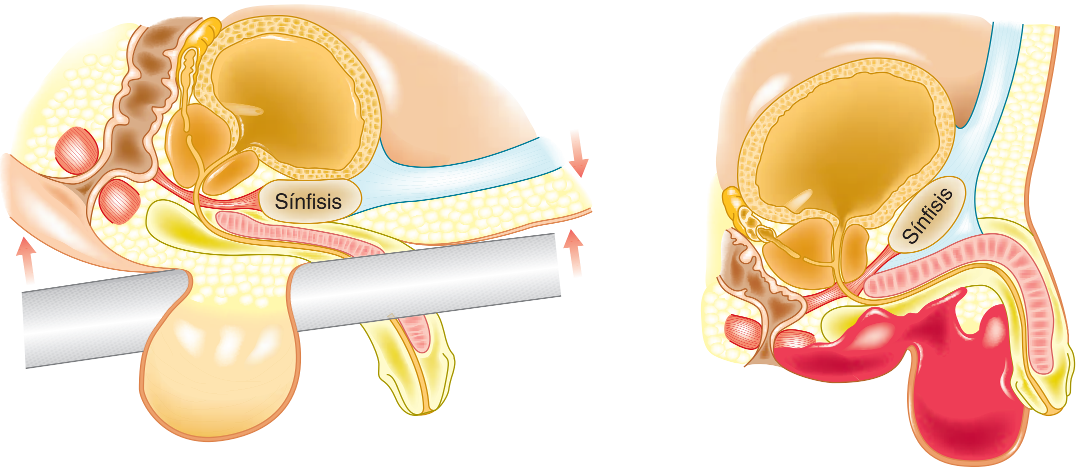
▶ Etiología (figura 18.17)

La uretra anterior es la porción distal al diafragma urogenital. La lesión en silla de montar puede causar laceración o contusión de la uretra. La autoinstrumentación o la instrumentación iatrogénica pueden causar disrupción parcial.

▶ Patogénesis y patología

A. Contusión

La contusión de la uretra es un signo de lesión por aplastamiento sin disrupción uretral. El hematoma perineal suele resolverse sin complicaciones.



▲ **Figura 18.17.** Lesión de la uretra bulbosa. ***Izquierda:*** mecanismo: por lo general, un golpe perineal o una caída a horcajadas sobre un objeto; aplastamiento de la uretra contra la orilla inferior de la sínfisis púbica. ***Derecha:*** extravasación de sangre y orina encerrada dentro de fascia de Colles (véanse figuras 18.1 a 18.9).

B. Laceración

Una lesión en silla de montar grave puede producir laceración de parte de la pared uretral, lo que permite extravasación de orina. Si ésta no se reconoce, puede extenderse al escroto, junto con el pene, y hasta la pared abdominal. Está limitada sólo por la fascia de Colles y a menudo produce septicemia, infección y morbidad seria.

▶ Datos clínicos

A. Síntomas

Suele haber antecedentes de una caída y, en algunos casos, de instrumentación. Suele haber hemorragia uretral. Hay dolor local en el perineo y, en ocasiones, hematoma perineal masivo. Si se ha producido micción y se observa extravasación, hay inflamación súbita en el área. Si se ha demorado el diagnóstico, tal vez esté presente infección grave.

B. Signos

El perineo es muy sensible a la palpación; es posible que se encuentre una masa, como sangre en el meato uretral. La exploración rectal revela una próstata normal. Por lo general, el paciente tiene deseos de orinar, pero no se puede permitir la micción hasta que se complete la evaluación de la uretra. No deben hacerse intentos por pasar una sonda uretral, pero si la vejiga del paciente está distendida en exceso, puede hacerse la cistostomía percutánea suprapúbica como un procedimiento temporal.

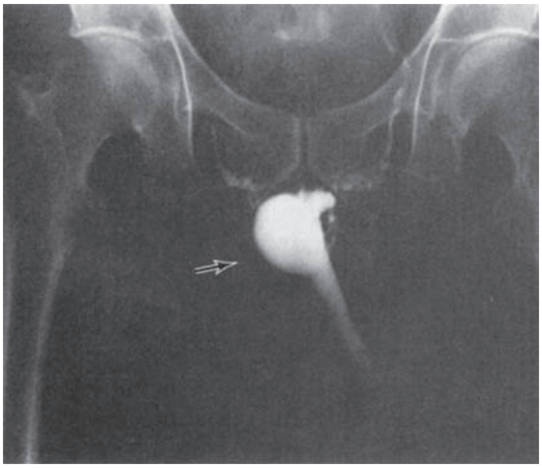
Cuando la presentación de estas lesiones se demora, hay extravasación urinaria masiva e infección en el perineo y el escroto. La pared abdominal inferior también se ve afectada. La piel suele estar inflamada y decolorada.

C. Datos de laboratorio

La pérdida de sangre no suele ser excesiva, sobre todo si ha ocurrido lesión secundaria. La cifra de leucocitos puede ser elevada en caso de infección.

D. Datos radiográficos

Una uretrografía, con instilación de 15 a 20 ml de medio de contraste hidrosoluble, muestra extravasación y la ubicación de la lesión (figura 18.18). Una uretra con contusión no muestra evidencia de extravasación.



▲ **Figura 18.18.** Uretra bulbar rota (anterior) después de lesión en silla de montar. Extravasación (en la *flecha*) en la uretrografía.

▶ Complicaciones

La hemorragia abundante a partir de la lesión del cuerpo esponjoso puede ocurrir en el perineo además de presentarse a través del meato uretral. La presión aplicada al perineo sobre el sitio de la lesión suele controlar la hemorragia. Si ésta no puede controlarse, se requiere cirugía inmediata.

Las complicaciones de la extravasación urinaria son, sobre todo, septicemia e infección. Se necesitan desbridamiento agresivo y drenado, si hay infección. La estenosis en el sitio de la lesión es una complicación común, pero tal vez no se necesite reconstrucción quirúrgica, a menos que la estenosis reduzca de manera significativa la velocidad del flujo urinario.

▶ Tratamiento

A. Medidas generales

La principal pérdida de sangre no suele ocurrir por lesión en silla de montar. Si se presenta hemorragia abundante, debe presionarse de manera local para controlar y seguirse con reanimación, si es necesaria.

B. Medidas específicas

1. Contusión uretral: el paciente con contusión uretral no muestra evidencia de extravasación, y la uretra permanece intacta. Después de la uretrografía, se permite que el paciente orine; y si la micción es normal, sin dolor o hemorragia, no se necesita tratamiento adicional. Si persiste la hemorragia, puede hacerse drenado con sonda uretral.

2. Laceraciones uretrales: debe evitarse la instrumentación de la uretra después de uretrografía. Una pequeña incisión en la línea media del área suprapúbica expone con rapidez el domo de la vejiga, de modo que pueda insertarse la sonda de cistostomía suprapúbica, permitiendo desviación urinaria completa, mientras sana la laceración uretral. También puede usarse cistostomía percutánea en esas lesiones. Si sólo se percibe extravasación menor en la uretrografía, puede realizarse un estudio de micción en los siete días siguientes al drenado con sonda suprapúbica para buscar extravasación. En lesiones más extensas, debe esperarse de 2 a 3 semanas antes de hacer un estudio de micción mediante la sonda suprapúbica. La curación en el sitio de la lesión puede producir formación de estenosis. Casi ninguna de estas estenosis es grave o requiere reconstrucción quirúrgica. Puede retirarse la sonda de cistostomía suprapúbica si no se documenta la extravasación. El seguimiento con la documentación de la velocidad de flujo urinario muestra si hay obstrucción uretral de la estenosis.

3. Laceración uretral con extravasación urinaria extensa: después de una laceración importante, la extravasación urinaria puede abarcar perineo, escroto y área hepigástrica. El drenado de estas áreas está indicado. Se necesita cistostomía suprapúbica para desviación urinaria. La infección y la formación de abscesos son comunes y requieren tratamiento con antibióticos.

4. Reparación inmediata: puede realizarse la reparación inmediata de laceraciones uretrales, pero el procedimiento es difícil y la incidencia de estenosis relacionada es elevada.

C. Tratamiento de complicaciones

Las estenosis en el sitio de la lesión pueden ser extensas y requieren reconstrucción demorada.

▶ Pronóstico

La estenosis uretral es una complicación importante, pero casi en ningún caso requiere reconstrucción quirúrgica. Si cuando la estenosis se resuelve, la velocidad del flujo urinario es deficiente y se encuentran infección urinaria y fístula uretral, se requiere reconstrucción.

LESIONES DEL PENE

La disrupción de la túnica albugínea del pene (fractura peneana) puede ocurrir durante el coito. A la presentación, el paciente tiene dolor y hematoma en el pene. Esta lesión debe corregirse mediante cirugía.

Los anillos de obstrucción colocados alrededor de la base del pene pueden provocar gangrena y lesión uretral. Es necesario retirar estos objetos sin causar daño adicional. En muy pocas ocasiones se ve la amputación del pene y, en unos cuantos pacientes, es posible volver a colocar el pene con éxito mediante técnicas de microcirugía.

La separación total de la piel del pene ocurre por lesiones debidas al uso de maquinaria. El desbridamiento inmediato y el injerto de piel suelen llevar al éxito en la preservación del órgano. Las lesiones al pene deben sugerir posible daño uretral, lo que debe investigarse mediante uretrografía.

LESIONES DEL ESCROTO

Es posible desbridar y cerrar de manera primaria las laceraciones superficiales del escroto. El traumatismo cerrado puede causar hematoma local y equimosis, pero estas lesiones se resuelven sin dificultad. Debe tenerse la seguridad de que no ha ocurrido ruptura testicular.

El desprendimiento total de la piel del escroto puede deberse a accidentes con maquinaria o a otros traumatismos mayores. Los testículos y los cordones espermáticos suelen estar intactos. Es importante proporcionar cobertura para estas estructuras: esto se hace mejor mediante desbridamiento quirúrgico inmediato y la colocación de los testículos y los cordones espermáticos en los tejidos subcutáneos de la parte superior de los muslos. La reconstrucción posterior del escroto puede hacerse con injerto de piel o un colgajo del muslo.

LESIONES DE LOS TESTÍCULOS

El traumatismo cerrado en los testículos causa dolor agudo y, a menudo, náuseas y vómito. Puede estar presente dolor a la palpación en el hipogastrio. Es posible que un hematoma rodee a los testículos y dificulte la delimitación de su margen. Puede usarse ecografía como ayuda para definir mejor el órgano. Si se ha roto, la ecografía delimita la lesión, que debe repararse mediante cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

Diagnóstico y tratamiento de urgencias

Brandes S *et al.*: Consensus on genitourinary trauma. BJU Int 2004; 94:277.

Demetriades D *et al.*: Pelvic fractures: Epidemiology and predictors of associated abdominal injuries. J Am Coll Surg 2002; 195(1):1.

Morey AF *et al.*: Consensus on genitourinary trauma. BJU Int 2004; 94:507.

Rosenstein D, McAninch JW: Urologic emergencies. Med Clin North Am 2004; 88:495.

Tarman GJ *et al.*: Lower genitourinary injury and pelvic fractures in pediatric patients. Urology 2002; 59:123.

Titton RL *et al.*: Urine leaks and urinomas: Diagnosis and imaging-guided intervention. Radiographics 2003; 23:1133.

Yossepowitch O *et al.*: Urological injuries during cesarean section: Intraoperative diagnosis and management. J Urol 2004; 172:196.

Ziran BH et al: Delays and difficulties in the diagnosis of lower urologic injuries in the context of pelvic fractures. J Trauma 2005; 58:533.

Lesiones renales

Armenakas NA *et al.*: Indications for nonoperative management of renal stab wounds. J Urol 1999; 161:768.

Barsness KA *et al.*: Renovascular injury: An argument for renal preservation. J Trauma 2004; 57:310.

Buckley JC, McAninch JW: Pediatric renal injuries. J Urol 2004; 172:687.

Buckley JC, McAninch JW: Revision of current American Association for the Surgery of Trauma Renal Injury grading system. J Trauma 2011; 70(1):35-37.

Elliott SP *et al.*: Renal arterial injuries: Single center analysis of management strategies and outcomes. J Urol 2007; 178(6):2451-2455.

Johnson B *et al.*: A need for reevaluation of sports participation recommendations for children with a solitary kidney. J Urol 2005; 174:686.

Knudson MM *et al.*: Outcome after major renovascular injuries: A Western Trauma Association multicenter report. J Trauma 2000; 49:1116.

McAninch JW *et al.*: Renal reconstruction after injury. J Urol 1991; 145:932.

Miller KS, McAninch JW: Radiographic assessment of renal trauma: Our 15-year experience. J Urol 1995; 154:352.

Santucci RA *et al.*: Evaluation and management of renal injuries: Consensus statement of renal trauma subcommittee. BJU Int 2004; 93:937.

Santucci RA, Fisher MB: The literature increasingly supports expectant (conservative) management of renal trauma—A systematic review. J Trauma 2005; 59:493.

Tasian GE *et al.*: Evaluation of renal function after major renal injury: Correlation with the American Association for the Surgery of Trauma Injury Scale. J Urol 2010; 183(1):196-200.

Voelzke BB, McAninch JW: The current management of renal trauma. Am Surg 2008; 74(8):667-678.

Voelzke BB, McAninch JW: Renal gunshot wounds: Clinical management and outcome. J Trauma 2009; 66(3):593-600.

Wessells H *et al.*: Criteria for nonoperative treatment of significant penetrating renal lacerations. J Urol 1996; 157:24.

Lesiones del uréter

Elliott SP, McAninch JW: Ureteral injuries from external violence: The 25-year experience at San Francisco General Hospital. J Urol 2003; 170:1213.

Lesiones vesicales

Elliott SP, McAninch JW: Extraperitoneal bladder trauma: Delayed surgical management can lead to prolonged convalescence. J Trauma 2009; 66(1):274-275.

Gómez RG *et al.*: Consensus statement on bladder injuries. BJU Int 2004; 94:27.

Power N *et al.*: Computed tomographic cystography in bladder trauma: Pictorial essay. Can Assoc Radiol J 2004; 55(5):304.

Lesiones uretrales

Chapple C *et al.*: Consensus statement on urethral trauma. BJU Int 2004; 93:1195.

Koraitim MM: On the art of anastomotic posterior urethroplasty: A 27-year experience. J Urol 2005; 173:135.

McAninch JW, Voelzke BB: Managing urethral trauma in children. US Pediatr 2008; 4(1):85–88.

Myers JB, McAninch JW: Management of posterior urethral disruption injuries. Nat Clin Pract Urol 2009; 6:154-163.

Park S, McAninch JW: Straddle injuries to the bulbar urethra: Management and outcomes in 78 patients. J Urol 2004; 171(Suppl 2, Pt 1):722.

Yu NC *et al.*: Fistulas of the genitourinary tract: A radiologic review. Radiographics 2004; 24(5):1331.

Lesiones del pene

Gomes CM *et al.*: Genital trauma due to animal bites. J Urol 2001; 165:80.

Mydlo JH: Surgeon experience with penile fracture. J Urol 2001; 166:526.

Zargooshi J: Penile fracture in Kermanshah, Iran: Report of 172 cases. J Urol 2000; 164:364.

Lesiones del escroto

Buckley JC, McAninch JW: Use of ultrasonography in diagnosis of testicular injuries in blunt scrotal trauma. J Urol 2006; 175:175.

Mohr AM *et al.*: Management of trauma to the male external genitalia: The usefulness of American Association for the Surgery of Trauma organ injury scales. J Urol 2003; 170:2311.

19

Inmunología e inmunoterapia de cánceres urológicos

Eric J. Small, MD

Los tumores que se presentan de manera experimental o natural pueden estimular una respuesta antitumoral específica. Esta observación sugiere que hay proteínas externas (antígenos) sobre las células tumorales que se han descrito como productoras de respuestas inmunitarias humorales y celulares. Sin embargo, modelos experimentales sugieren que una respuesta de los linfocitos T (mediada por células) puede ser más importante en la lisis de células tumorales que una de los linfocitos B (humoral).

Una descripción detallada de los componentes del sistema inmunitario está más allá del alcance de este capítulo, pero sí se revisan ciertas características del sistema inmunitario que pertenecen a las áreas de diagnóstico y tratamiento.

ANTÍGENOS TUMORALES

Los antígenos tumorales se dividen en antígenos específicos de tumor y antígenos relacionados con tumor. Los primeros se encuentran en tejido normal y permiten que el huésped reconozca un tumor como externo. Se ha demostrado que los antígenos específicos de tumor existen en modelos de oncogénesis que utilizan carcinógenos químicos, físicos y víricos, pero son, en apariencia, menos comunes en modelos de desarrollo espontáneo de tumores.

La identificación de antígenos específicos de tumor lleva a la teoría de la vigilancia inmunitaria, que sugiere que el sistema inmunitario es probado de manera continua por antígenos externos (específicos de tumor). Esta teoría está apoyada por la observación de que al menos algunos cánceres son más comunes en pacientes inmunodeprimidos, como pacientes de trasplante o individuos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. Sin embargo, muchos cánceres no están representados de manera excesiva en estas poblaciones. Más aún, los modelos de tumores espontáneos, que se parecen más de cerca a la carcinogénesis, tienen un repertorio menos extenso, al parecer, de antígenos específicos de tumor; en cambio, se ha encontrado que expresan muchos antígenos relacionados con tumor.

Los antígenos relacionados con tumor se encuentran en células normales pero se vuelven menos prevalentes en tejido normal después de la embriogénesis (p. ej., alfa-fetoproteína [AFP]) o sigue presente en tejido normal pero se expresa de manera excesiva en células cancerosas (p. ej., antígeno prostático específico [PSA]). En cualquier caso, la naturaleza más ubicua de estos antígenos causa, al parecer, reducida reactividad inmunitaria (también conocida como tolerancia) al antígeno específico. Los mecanismos de tolerancia son complejos y pueden deberse, en parte, a la ausencia de otras moléculas coestimulantes requeridas (como B7, una molécula necesaria para la estimulación de linfocitos T). Evidencia reciente también ha incluido varios de los puntos de revisión inmunitarios que producen reducción de la respuesta inmunitaria celular. En particular, dos moléculas, CTLA-4 y PD-1, se han identificado en linfocitos activados que desestimulan la respuesta inmunitaria y, por tanto, se han explotado como posibles destinos terapéuticos.

El avance de la tecnología monoclonal ha permitido el desarrollo de muchos anticuerpos contra varios antígenos relacionados con tumor y ha proporcionado conocimiento sobre la regulación y expresión de éstos. La reexpresión o el aumento regulado de estos antígenos relacionados con tumor durante la carcinogénesis puede llevar a respuesta inmunitaria (o pérdida de tolerancia). Se han buscado muchos métodos terapéuticos novedosos para romper esta tolerancia, y más adelante se analizan los métodos para mejorar la respuesta inmunitaria de un paciente.

▶ Inmunidad humoral

Se ha desarrollado una gran cantidad de anticuerpos monoclonales contra varios antígenos relacionados con tumor. Antígenos oncofetales como AFP (alfa-fetoproteína) y fracción beta de gonadotropina coriónica humana (β-hCG) son marcadores importantes en tumores de células germinativas. La β-hCG también se expresa en un porcentaje pequeño de pacientes con carcinoma vesical. Se han desarrollado anticuerpos dirigidos contra destinos específicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y se han probado para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado, adenocarcinoma renal (RCC), y carcinoma de células de transición (TCC).

Anticuerpos en el diagnóstico y la detección de cáncer

A. Cáncer de próstata

Los inmunoensayos se emplean para probar líquidos y tejidos corporales en busca de antígenos relacionados con tumor. En los cánceres urológicos, el ejemplo más obvio es el desarrollo de anticuerpos monoclonales contra PSA. La utilidad y las limitaciones de PSA se describen en otros capítulos de este volumen. Otros antígenos que se han probado en el cáncer de próstata son la fosfatasa ácida prostática, que ha sido reemplazada en gran medida por PSA en programas de detección y en pacientes con baja carga tumoral. La fosfatasa ácida prostática puede tener algún uso en la detección o el seguimiento de metástasis ósea y como marcador predictivo de respuesta a tratamiento para enfermedad metastásica. Se han usado anticuerpos para el antígeno específico de membrana de la próstata (PSMA), sobre todo para inmunohistoquímica.

B. Adenocarcinoma renal

Por desgracia, aún no hay antígenos (o anticuerpos) bien establecidos que puedan usarse para evaluar y vigilar RCC de manera confiable, aunque se están evaluando varios antígenos de destino.

C. Cáncer vesical

Unos cuantos TCC (≤ 20%) expresan dos antígenos oncofetales, β-hCG y antígeno carcinoembrionario. Estos marcadores no se usan de manera rutinaria, pero si hay dudas en el diagnóstico, resulta útil la medición de las concentraciones séricas de β-hCG o tinciones de tejido para este antígeno.

D. Tumores de células germinativas

Como se describe en el capítulo 23, los anticuerpos para hCG y AFP se usan de manera rutinaria para detectar antígenos protegidos de tumores de células germinativas en la circulación sanguínea. Estos antígenos también pueden detectarse en muestras de tejido. Aunque el uso de los marcadores séricos en los tumores de células germinativas se revisa en otros lugares, vale la pena observar que la presencia de la oncofetoproteína AFP, en suero o en muestras de tejido, es patognomónico para un tumor de células germinativas no seminomatoso, sin importar los resultados de la evaluación patológica de rutina. Además de su utilidad diagnóstica, AFP y hCG pueden usarse como marcadores de respuesta al tratamiento y como factores de predicción del resultado. Por ejemplo, el esquema internacional de clasificación de riesgo del tumor de células germinativas para pacientes con enfermedad metastásica depende en gran medida de las concentraciones de AFP y hCG, además de concentraciones de un marcador no específico, el lactato deshidrogenasa, para asignar pacientes con tumores no seminomatosos de células germinativas a uno de tres niveles de riesgo (consúltese el capítulo 23).

E. Radioinmunodetección

Es posible marcar los anticuerpos monoclonales por medios radiactivos para un antígeno específico, y se puede explotar la fijación preferencial del anticuerpo monoclonal a las células tumorales. En teoría, este método puede usarse para la evaluación prequirúrgica de la enfermedad, la evaluación posquirúrgica de enfermedad residual mínima, la confirmación de cáncer identificado mediante otras modalidades de imagenología y la detección de enfermedad recidivante. Hay varios posibles impedimentos para alcanzar el éxito en la radioinmunodetección del tumor. Entre éstos se incluyen dilución de anticuerpos en la circulación sanguínea; metabolismo del anticuerpo; fijación no específica en el hígado, sistema reticuloendotelial, médula ósea y otros lugares; fijación del anticuerpo mediante antígeno circulante o liberado, y el desarrollo de anticuerpos humanos neutralizantes antirratón.

El único sistema de radioinmunodetección para cánceres urológicos en este momento es ^{111}In-capromab pendetido, un anticuerpo monoclonal murino para PSMA. Su uso ha sido desalentado por un proceso de administración muy laborioso, dependencia del operador en la interpretación de rastreos, y un valor predictivo positivo menos que satisfactorio. El uso de ^{111}In-capromab pendetido se describió en el capítulo 10.

Inmunoterapia con anticuerpos monoclonales

La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales solos (“anticuerpos desnudos”) se ha evaluado de manera muy extensa. El uso de anticuerpos monoclonales contra antígenos relacionados con tumor sólo ha alcanzado un éxito limitado en pacientes con tumores sólidos, entre los que se incluyen cáncer de próstata y riñón. En trastornos linfoproliferativos, como leucemia y linfoma, algunos anticuerpos para antígenos de superficie relacionados con el tumor producen, al parecer, muerte de células tumorales. El mecanismo para estos efectos es multifactorial pero tal vez esté mediado, en parte, por la fijación a complemento resultante.

Los efectos antiproliferativos directos de anticuerpos en las células cancerosas pueden lograrse mediante éstos contraantígenos con funciones importantes. Por tanto, la inhibición de los factores de crecimiento y de los receptores de éstos, además de la activación o inhibición de las moléculas de transducción de señales, son objetivos terapéuticos importantes. En cánceres urológicos, aunque no se ha aprobado el tratamiento con anticuerpos monoclonales, se están realizando ensayos de anticuerpos contra factores de crecimiento, VEGF (una molécula angiogénica). El cáncer renal es muy dependiente de la angiogénesis, y se ha demostrado que el bevacizumab (un anticuerpo contra VEGF) prolonga el tiempo para la progresión (TTP) en la enfermedad metastásica. En dos ensayos aleatorizados independientes de fase 3 se ha mostrado la superioridad del interferón alfa más bevacizumab sobre el interferón alfa solo, con una mejora en TTP, que llevó a la aprobación por parte de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) de EU, del bevacizumab para esta indicación. En contraste, en pacientes con cáncer de próstata y enfermedad progresiva a pesar del tratamiento de privación de andrógenos, la adición de bevacizumab a la quimioterapia convencional con docetaxel no logró demostrar una prolongación en la supervivencia general (aunque se mejoró el TTP).

Un método alterno a los anticuerpos desnudos consiste en conjugar cualesquiera de los diversos citotóxicos con un anticuerpo. La ventaja de este método es el de un "efecto de espectador", que hace innecesario el uso de un anticuerpo que fija cada célula. Esto puede lograrse de diversas maneras. La más simple es el uso del anticuerpo monoclonal como medio de proporcionar alguna especificidad del destino para el citotóxico usado. Entre los citotóxicos se incluyen radioisótopos, quimioterapia y toxinas, como ricina. Otros medios para proporcionar alguna especificidad consisten en fijar un promedicamento (con un anticuerpo) al sitio del tumor y luego activar el promedicamento fijado. Por último, se ha estado tomando como blanco anticuerpos biespecíficos (p. ej., a antígeno y un linfocito T efector, o a antígeno y toxina). Todos estos métodos se han probado en el cáncer de próstata, pero siguen investigándose en este momento.

Inmunidad mediada por células

Hay evidencia considerable, clínica y preclínica, de que antígenos relacionados con tumor pueden activar una respuesta inmunitaria mediada por células. En algunos modelos, cuando se resecan los tumores inducidos por carcinógenos en ratones, y se reinocula al ratón con células tumorales, el tumor no crece de nuevo, lo que sugiere el desarrollo de inmunidad a antígenos específicos. A los antígenos específicos que se rechazan en anfitriones inmunizados se les denomina antígenos de trasplante. Desde entonces se ha demostrado que la especificidad del rechazo del tumor reside en los linfocitos T (por lo menos). En ocasiones, los linfocitos de pacientes de cáncer pueden estimularse *in vitro*, para que reconozcan antígenos específicos relacionados con tumor y, por tanto, muestren propiedades de linfocitos T citotóxicos. Por desgracia, el fenómeno de rechazo de tumor no es universal, ni en el laboratorio ni en la práctica clínica, y es poco usual detectar actividad de linfocitos T citotóxicos contra muchos antígenos relacionados con tumores.

No obstante, hay varios escenarios clínicos que sugieren que existen respuestas antitumorales mediadas por células. Estas observaciones han promovido una amplia búsqueda de los medios para mejorar las respuestas inmunitarias de los pacientes a antígenos relacionados con tumor. RCC es, de muchas maneras, el tumor prototípico mediado por inmunidad y, junto con el melanoma, ha sido hasta hace poco el destino primario de las manipulaciones inmunitarias.

Inmunoterapia que incluye inmunidad mediada por células

La evidencia de que la inmunidad mediada por células juega un papel en el rechazo de un tumor se encuentra en los resultados de varias intervenciones inmunoterapéuticas. La inmunoterapia puede clasificarse, en un amplio sentido, como activa o pasiva. Esta clasificación alude al papel del sistema inmunitario del huésped. Por tanto, la transferencia pasiva de anticuerpos preformados está contrastada por un programa de vacunación en que el sistema inmunitario del huésped debe tener la capacidad para montar una respuesta inmunitaria. El tratamiento de adopción alude a un punto medio en que se hacen esfuerzos para reconstituir, modificar o propulsar una de las células efectoras que intervienen *ex vivo*, seguido por una reinfusión en el paciente, donde debe reclutarse entonces el resto de la cascada inmunitaria.

Inmunoterapia activa: vacunación

Se han explorado de manera extensa los programas de vacunación autóloga (la vacunación de los pacientes con sus propias células tumorales). La ventaja de la vacunación autóloga es que la vacuna porta los antígenos del tumor del paciente, aunque la desventaja distintiva es que no cada paciente tiene un tumor disponible para la preparación de la vacuna, y la preparación de cada vacuna requiere un trabajo excesivo. En contraste, las vacunas alogénicas (el uso de una vacuna genérica o de un antígeno "sin receta") tienen el beneficio de la producción en masa y la facilidad de uso, y la identificación de antígenos de rechazo de tumor específico permite tomar como destino antigenoicos específicos. Sin embargo, este método corre el riesgo de un espectro compartido más estrecho con el tumor del paciente. Las estrategias de vacunación autóloga y alogeneica se han evaluado en RCC y cáncer de próstata.

Existen varios medios para realizar la vacunación. El más simple consiste en usar células tumorales intactas pero inactivadas. La inactivación puede lograrse con radiación ultravioleta, radiación con haz externo (fotones) o congelamiento-descongelamiento. También pueden usarse extractos crudos de células. La ventaja de usar extractos de células es que no es necesaria la inactivación y quedan disponibles pequeñas partículas y proteínas que se podrían fagocitar con mayor facilidad. También se puede mejorar la inmunogenicidad de células inoculadas mediante el crecimiento de las células en citocinas, la coinyección con citocinas (inmunoterapia activa no específica, que se describe más adelante) o transinfectando estas células con los genes para citocinas estimulantes inmunes o la molécula coestimulante B7. Los ensayos clínicos que usan estirpes celulares de cáncer de próstata con el gen del factor de estimulación de colonias de granulocito-macrófago (GM-CSF) (GVAX; Cell Genesys, South San Francisco, CA) para vacunación en pacientes con cáncer de próstata metastático refractario a hormonas no han mostrado un beneficio terapéutico. Las proteínas o los péptidos purificados representan un segundo posible esquema de vacunación. Un ensayo de PSA en una vacuna y el vector de viruela aviar mostraron actividad clínica, y se están realizando ensayos confirmatorios. Una tercera manera de realizar la vacunación específica consiste en tratar de omitir la función presentadora de antígeno del sistema inmunitario y estimular de manera directa a las células presentadoras de antígenos profesionales, como células dendríticas, *ex vivo*. Es posible estimular a estas células al pulsarlas con proteínas o péptidos de interés o al transinfectarlas con un gen que codifica el péptido antigenoico de interés antes de la reinfusión. El sipuleucel-T es un producto celular dendrítico autólogo que se ha demostrado que prolonga la vida, y es apropiado para pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración que no tienen dolor relacionado con el cáncer, metástasis en vísceras, enfermedad de crecimiento progresivo o necesidad de esteroides sistémicos.

Inmunoterapia activa no específica: citocinas y modificadores de respuesta biológica

El bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es una forma viva atenuada del bacilo de la tuberculosis que, al parecer, tiene actividad local contra algunos tumores pero que ha sido demasiado desalentador como tratamiento sistémico. La utilidad de BCG en el tratamiento del cáncer de vejiga superficial está bien descrita y se encuentra más allá del alcance de este capítulo. No se ha delimitado bien el mecanismo por el que BCG puede activar una respuesta inmunitaria local en el uroepitelio y, por tanto, mostrar una impresionante actividad anticancerosa. Sin embargo, algunos posibles mecanismos de acción son activación de macrófagos, activación de linfocitos, reclutamiento de células dendríticas y células citolíticas naturales. Es intrigante que se trata de manera estricta de un fenómeno local y que BCG no tiene un papel en el tratamiento de enfermedad invasora de músculo o metastásica.

La interleucina-2 (IL-2) es una citosina natural que tiene varias propiedades inmunorreguladoras. La observación de que la IL-2 de administración exógena puede producir la regresión de tumores en pacientes con RCC y melanoma fue la primera indicación inequívoca de que la regresión del cáncer podría mediarse por manipulaciones inmunitarias. IL-2 estimula la proliferación de linfocitos, mejora la actividad de los linfocitos T citolíticos, induce la actividad de células citolíticas naturales e induce la producción de gamma-interferón y factor de necrosis tumoral. IL-2 no tiene citotoxicidad directa, pero cuando se administra por vía exógena, activa células efectoras del sistema inmunitario del huésped, que incluye linfocitos, células citotóxicas naturales, células citotóxicas activadas por linfocina y linfocitos con infiltración tumoral. Se ha administrado IL-2 en RCC en varios esquemas diferentes, incluidos bolos intravenosos de dosis elevadas (IL-2 está aprobada por la FDA con esta dosificación), infusión intravenosa continua y, a bajas dosis, de manera subcutánea. Los regímenes de dosis elevada deben administrarse en pacientes internados y se caracterizan por toxicidades significativas, aunque manejables, incluidos fiebre; malestar general; síndrome de fuga vascular; hipotensión; y disfunciones cardiaca, renal y hepática. El propio paciente se administra la IL-2 por vía subcutánea en el entorno fuera del hospital, y aunque es menos tóxica, aún se presenta malestar general relacionado y síntomas constitucionales. El régimen de dosificación óptima no está bien establecido, y las proporciones de respuesta general en raras ocasiones exceden 20%. Se han reportado respuestas completas perdurables de 5 a 8% con algunos de los regímenes de dosis elevada. También se ha combinado la IL-2 con otros agentes activos como interferón alfa y quimioterapia, aunque no queda claro si estas combinaciones proporcionan beneficios adicionales. La IL-2 de dosis elevada es, a la fecha, el único tratamiento de inducción de remisiones completas perdurables y posibles curas. Sin embargo, su perfil de toxicidad hace que este método sea realista para pacientes jóvenes seleccionados de manera muy cuidadosa con un estado de desempeño excelente, extensión limitada de metástasis y sin comorbilidades significativas.

El interferón alfa es una citocina natural que tiene propiedades citotóxicas directas y tal vez antiproliferativas, pero que también tiene propiedades inmunorreguladoras. Mejora la expresión del complejo de histocompatibilidad mayor, con lo que puede aumentar la eficiencia del procesamiento y reconocimiento de antígenos. El interferón alfa tiene actividad anticancerosa en RCC y cáncer de vejiga superficial. Su toxicidad primaria es fiebre, malestar general y síntomas constitucionales, aunque a dosis más elevadas puede llevar a toxicidad de la médula ósea, del sistema nervioso central y del hígado. En RCC, como único agente, el interferón alfa puede producir respuestas clínicas hasta en 20% de los pacientes. En contraposición a IL-2 como agente único, las respuestas completas perdurables son muy ocasionales. No obstante, en ensayos aleatorizados, es posible que el interferón alfa confiera una ventaja modesta de supervivencia sobre otros fármacos que ahora se sabe que son inactivos. Como ya se indicó, la adición de bevacizumab al interferón alfa es superior al interferón alfa solo. Ésta también se usa como tratamiento intravesical en el cáncer de vejiga superficial, donde se ha establecido actividad y se usa con frecuencia como tratamiento de segunda línea después de BCG. En un ensayo reciente de BCG más interferón no se mostró superioridad sobre el BCG solo en pacientes con cáncer de vejiga superficial.

Tal vez, GM-CSF sea la citocina más importante para activar las respuestas inmunitarias celulares. Si se administra de manera sistémica como una inyección subcutánea, se ha demostrado que GM-CSF reduce PSA en pacientes tanto con cáncer de próstata sensible a las hormonas como resistente a éstas. Sin embargo, no se ha comprobado que el uso de GM-CSF ofrezca beneficios clínicos ni se ha aprobado para esta indicación y debe considerársele bajo investigación.

Inmunomodulación

Existe una gran cantidad de factores inmunosupresores en pacientes con cáncer que pueden servir para desalentar las respuestas inmunitarias antitumorales. Algunas de estas moléculas representan vías naturales para inhibir la autoinmunidad, mientras que algunas moléculas pueden ser usurpadas por el tumor para evadir el reconocimiento inmunitario. Ahora se han desarrollado métodos novedosos para dirigirse a estas vías. Por ejemplo, CTLA-4 es una molécula inhibidora que bloquea la activación de linfocitos T. Al evitar la acción de CTLA-4, un anticuerpo antiCTLA-4 (ipilimumab) puede aumentar y prolongar las respuestas inmunitarias de los linfocitos T. En modelos animales, el ipilimumab puede inducir rechazo del tumor en tumores inmunogénicos y, junto con la vacunación contra el tumor, puede inducir el rechazo de tumores con mínima actividad inmunogénica, como en el modelo de cáncer de próstata de adenocarcinoma transgénico de próstata de ratón (TRAMP). Se ha demostrado que ipilimumab tiene una modesta actividad anticancerosa como monoterapia en pacientes con CRPC metastásico, aunque aún no se ha probado. La combinación de bloqueo de CTLA-4 con vacunación resulta de interés y está bajo investigación. Es necesario equilibrar los posibles beneficios del bloqueo de CTLA-4 contra la toxicidad autoinmunitaria, que no es insignificante y que, en pocas ocasiones, puede producir colitis, dermatitis, hepatitis e hipofisitis (panhipopituitarismo).

Inmunoterapia adoptiva

La inmunoterapia adoptiva es la transferencia de productos celulares (células efectoras) al huésped o el paciente como un esfuerzo por desarrollar una respuesta inmunitaria. El uso de inmunoterapia adoptiva fue impulsado por la observación de que los linfocitos T derivados de pacientes con melanoma o RCC tenían la capacidad de reconocer antígenos en el tumor primario. Por tanto, se esperaba que estas células pudieran cosecharse, activarse *ex vivo* y luego reinfundirse en los pacientes. Las células citotóxicas activadas por linfocina y los linfocitos infiltrantes de tumores se han usado para tratar a pacientes con RCC metastático en el entorno de investigación, a menudo junto con IL-2. Sin embargo, en ensayos aleatorizados que comparan IL-2 sola con IL-2 más productos celulares no se ha demostrado una mejora en las proporciones de respuesta o la supervivencia. En el capítulo 22 se presentan detalles de la inmunoterapia en RCC.

BIBLIOGRAFÍA

Agarwala SS, Kirkwood JM: Interferons in the treatment of solid tumors. Oncology 1994; 51:129.

Anichini A *et al.*: Clonal analysis of the cytolytic T-cell response to human tumors. Immunol Today 1987; 8:385.

Berd D *et al.*: Induction of cell-mediated immunity to autologous melanoma cells and regression of metastases after treatment with a melanoma cell vaccine preceded by cyclophosphamide. Cancer Res 1986; 46:2572.

Berd D *et al.*: Treatment of metastatic melanoma with an autologous tumor-cell vaccine: Clinical and immunologic results in 64 patients. J Clin Oncol 1990; 11:1858.

Berd D: Cancer vaccines: Reborn or just recycled? Semin Oncol 1998; 25:605.

Bukowski RM: Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: The role of interleukin-2. Cancer 1997; 80:1198.

Fyfe G *et al.*: Results of treatment of 255 patients with metastatic RCC who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. J Clin Oncol 1995; 13:688.

Gitlitz BJ *et al.*: Immunotherapy and gene therapy. Semin Urol Oncol 1996; 14:237.

Goedegebuure PS, Eberlen TJ: Vaccine trials for the clinician: Prospects for viral and non-viral vectors. Oncologist 1997; 2:300.

Hewitt H *et al.*: A critique of the evidence for active host defense against cancer based on personal studies of 27 murine tumors of spontaneous origin. Br J Cancer 1976; 33:241.

Hoover HC Jr *et al.*: Adjuvant active specific immunotherapy for human colorectal cancer: 6.5-year median follow-up of a phase III prospectively randomized trial. J Clin Oncol 1993; 11:390.

Hsu FJ *et al.*: Dendritic cells and their application in immunotherapeutic approaches to cancer therapy. PPO Updates 1997; 11:1.

International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International germ cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 1997; 15:594.

Kantoff PW *et al.*: Sipuleucel-T immunotherapy for castration resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010; 363:411-422.

Lamm DL: Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. Urol Clin North Am 1992; 19:573.

Morales A, Nickel JC: Immunotherapy for superficial bladder cancer. Urol Clin North Am 1992; 19:549.

Morton DL *et al.*: Prolongation of survival in metastatic after active specific immunotherapy with a new polyvalent melanoma vaccine. Ann Surg 1992; 216:463.

Osanto S: Vaccine trials for the clinician: Prospects for tumor antigens. Oncologist 1997; 2:284.

Rosenberg SA *et al.*: Use of tumor-infiltrating lymphocytes and inter-leukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 1988; 319:1676.

Rosenberg SA *et al.*: Treatment of 283 consecutive patients with meta-static melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus inter-leukin-2. JAMA 1994; 271:907.

Schlag P *et al.*: Active specific immunotherapy with Newcastle-disease-virus-modified autologous tumor cells following resection of liver metastases in colorectal cancer. Cancer Immunol Immunother 1992; 35:325.

Shepard HM *et al.*: Monoclonal antibody therapy of human cancer: Taking the HER2 protooncogene to the clinic. J Clin Immunol 1991; 11:117.

Simons JW, Mikhak B: Ex vivo gene therapy using cytokine-transduced tumor vaccines: Molecular and clinical pharmacology. Semin Oncol 1998; 25:661.

Texter JH Jr, Neal CE: The role of monoclonal antibody in the management of prostate adenocarcinoma. J Urol 1998; 160:2393.

Vanky F, Klein E: Specificity of auto-tumor cytotoxicity exerted by fresh, activated and propagated human T lymphocytes. Int J Cancer 1982; 29:547.

Velders MP *et al.*: Active immunization against cancer cells: Impediments and advances. Semin Oncol 1998; 25:697.

Quimioterapia de tumores urológicos

20

Eric J. Small, MD

El uso de quimioterapia en el tratamiento de tumores malignos del aparato genitourinario sirve como un paradigma para un acercamiento multidisciplinario al cáncer. La integración cuidadosa de métodos quirúrgicos y quimioterapéuticos ha producido avances impresionantes en el tratamiento de cáncer urológico. Por definición, las intervenciones quirúrgicas se dirigen al tratamiento local de tumores urológicos, mientras que la quimioterapia y el tratamiento biológico son de naturaleza sistémica. Aunque no hay duda de que en la historia natural de un tumor genitourinario se presentan ocasiones en que sólo se requiere un método terapéutico, siempre se debe abordar uno multidisciplinario. En este capítulo se detalla la importancia de un método médico-quirúrgico conjunto para los pacientes con cáncer urológico. El urólogo especialista debe colaborar con un oncólogo y debe sentirse cómodo al hablar con los pacientes acerca de usos, riesgos y beneficios de la quimioterapia.

PRINCIPIOS DE UN TRATAMIENTO SISTÉMICO

A. Usos clínicos de la quimioterapia

El tratamiento sistémico está indicado en la atención al cáncer diseminado cuando el objetivo es la cura o la paliación. Además, la quimioterapia puede usarse como parte de un plan de tratamiento multimodal, como un esfuerzo por mejorar el control local y la distancia del tumor. Una comprensión de los objetivos y las limitaciones del tratamiento sistémico en cada uno de estos entornos resulta esencial para el uso efectivo.

1. Intento curativo de enfermedad metastásica: al considerar el papel de la quimioterapia con posibilidades curativas en pacientes con metástasis, deben tomarse en cuenta varios factores. El primero es la capacidad de respuesta del tumor. Por lo general, ésta se define mediante las respuestas parciales o completas observadas que constituyen en conjunto el índice de respuesta general que se tiene como objetivo. Resulta difícil la valoración de neoplasias con metástasis óseas frecuentes como cáncer de próstata, carcinoma renal y carcinoma de células de transición (TCC), porque una gammagrafía ósea que suele ser anormal no siempre indica cáncer residual. Por lo general, a los pacientes en quienes el único sitio de enfermedad es el hueso debe considerárseles no valorables mediante medidas convencionales y, si están disponibles, son necesarios marcadores intermedios de respuesta (como el antígeno prostático específico [PSA]). Al aspecto de empeoramiento transitorio en la gammagrafía ósea con el tratamiento pero que representa hueso en curación se le denomina “llamarada de gammagrafía ósea” y puede ser indistinguible de la verdadera progresión de la enfermedad. Por esta razón, es esencial la valoración de todos los parámetros, incluidos sintomatología, PSA en pacientes de cáncer de próstata, CT y MRI. En el caso de pacientes con cáncer de próstata metastásico en quienes se sospecha o es posible la llamarada de gammagrafía ósea, resulta esencial la repetición de la gammagrafía varios meses después.

Si se intenta la cura con tratamiento sistémico, el criterio relevante de respuesta que se debe tomar en cuenta es el porcentaje de pacientes que alcanzan una respuesta completa. Este número es menor de 10% en pacientes con carcinoma renal metastásico y cáncer de próstata refractario a hormonas, 25% o menos en pacientes con carcinoma de células de transición metastásico, y hasta 80% en pacientes con carcinoma metastásico de células germinativas. Sin embargo, bajo algunas circunstancias (por ejemplo, en masas residuales posquimioterapia con carcinoma de células germinativas), una respuesta parcial aparente puede convertirse en una respuesta completa con una resección juiciosa (consúltese la sección A. 3).

La segunda característica que debe considerarse al tratar a pacientes con tratamiento sistémico que podría ser curativo es la toxicidad anticipada a ese tratamiento. En general, niveles más elevados de toxicidad son aceptables si puede lograrse la cura, aunque debe tenerse cuidado de evitar que “cura sea peor que la enfermedad”. Esto suele ser muy cierto en el caso de tratamientos muy tóxicos como la interleucina-2 o el trasplante de médula ósea. Estos tratamientos pueden producir curas aparentes de entre 10 y 30%, respectivamente, de pacientes con adenocarcinoma renal metastásico o tumores de células germinativas (GCT) refractarios. Debe seleccionarse con cuidado a los pacientes que se someten a estos tratamientos rigurosos y debe informárseles por completo sobre las posibles toxicidades.

2. Tratamiento de pacientes con cáncer metastásico incurable: cuando el objetivo del tratamiento sistémico es la paliación de síntomas más que la cura, la toxicidad del tratamiento que se ofrece debe ponderarse contra los síntomas relacionados con el cáncer que el paciente está experimentando y, en general, no están indicados los tratamientos más tóxicos. No obstante, debe tenerse una comprensión de las posibles capacidades del tratamiento sistémico, porque aun en enfermedad que sería incurable, puede haber un lugar para el tratamiento sistémico si hay una probabilidad de que la vida del paciente pueda prolongarse con su uso. Este es el caso del tratamiento con docetaxel o cabazitaxel en cáncer de próstata y la combinación de cisplatino basada en quimioterapia en cáncer vesical. Además, la quimioterapia sistémica puede relacionarse con un control del dolor, y un *mejoramiento* de la calidad de vida. Al parecer, este es el caso de la mitoxantrona y el docetaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas.

3. Tratamiento sistémico usado junto con cirugía: tratamiento adyuvante y neoadyuvante: al tratamiento sistémico administrado después de que el paciente ha quedado libre de enfermedad por medios quirúrgicos se le denomina **tratamiento adyuvante**. Deben satisfacerse varios criterios importantes si se ha de usar el tratamiento adyuvante fuera del entorno de investigación. En primer lugar, debe realizarse una valoración de factores de riesgo predictores conocidos de recidiva o desarrollo de metástasis a distancia. Por lo general, los pacientes con bajo riesgo de recidiva no deben recibir tratamiento adyuvante porque es poco probable que deriven en un beneficio y se les expone de manera innecesaria a la toxicidad del tratamiento. En segundo lugar, se debe demostrar que el tratamiento propuesto reduce la tasa de recidiva y aumenta el intervalo libre de enfermedad (y se desea que también el de supervivencia) en un ensayo aleatorizado de fase III. Por último, debido a que los pacientes a los que se les aplica un tratamiento adyuvante están libres de enfermedad y, es de presumir, asintomáticos, la toxicidad debe mantenerse al mínimo. Esto abre el camino a un método personalizado en que se trata a pacientes con enfermedad de alto riesgo, de acuerdo con la determinación de la revisión patológica de una muestra quirúrgica, con el fin de reducir el riesgo de enfermedad micrometastásica.

En contraste, el tratamiento neoadyuvante se administra antes de la resección quirúrgica definitiva. Aquí, las posibles ventajas son tratamiento temprano de la enfermedad micrometastásica y cirugía citorreductora para permitir una resección más completa. Por lo general, los pacientes con enfermedad metastásica conocida no muestran índices de respuesta lo bastante altos para que el tratamiento sistémico justifique una cirugía local después de la quimioterapia, con la clara excepción de pacientes con GCT. Aún está por conocerse si los pacientes con adenocarcinoma renal metastásico que muestran una respuesta parcial al tratamiento sistémico obtienen beneficios o no de la resección de masas residuales. Al igual que con el tratamiento adyuvante, se debe demostrar en un ensayo aleatorizado de fase III que el tratamiento propuesto tiene un impacto favorable en el índice de recaída, el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia.

B. Antineoplásicos y su toxicidad

La utilidad de los antineoplásicos recae en su índice terapéutico o su toxicidad preferencial por células cancerosas sobre las células normales, no cancerosas. El mecanismo de acción de la mayor parte de los antineoplásicos se basa en su toxicidad para células que se dividen con rapidez. Por tanto, los cánceres que tienen un crecimiento más o menos rápido, como GCT, suelen ser más quimiosensibles, mientras que las neoplasias de crecimiento más lento como el adenocarcinoma renal, son menos sensibles. La toxicidad de los antineoplásicos se ve de manera primaria en células normales, no cancerosas, que también se están dividiendo con rapidez, como las células hematopoyéticas de la médula ósea, la mucosa gastrointestinal y los folículos pilosos, y se manifiesta en citopenias, mucositis y alopecia. Otras toxicidades comunes observadas con antineoplásicos de uso frecuente en el tratamiento de neoplasias genitourinarias son nefrotoxicidad, neurotoxicidad, cistitis hemorrágica, fibrosis pulmonar y cardiotoxicidad. En el cuadro 20.1 se presenta un resumen del espectro de actividad y las toxicidades primarias de antineoplásicos de uso frecuente.

El desarrollo de resistencia a los antineoplásicos sigue siendo un problema clínico importante en el campo de la oncología. Las células cancerosas desarrollan resistencia de diversas maneras, incluida la inducción de bombas de transporte, que bombean de manera activa el fármaco fuera de la célula, y mediante el incremento de la actividad de enzimas necesarias para inactivar al antineoplásico particular. Aunque hay varios métodos experimentales para darle la vuelta a estos mecanismos de resistencia a fármacos, un método práctico para afrontar este problema es el uso de quimioterapia con varios fármacos. El aumento en la muerte de células tumorales se logra al exponer células neoplásicas a varios agentes con diferentes mecanismos de acción. Más aún, este método permite la selección de fármacos con perfiles de toxicidad que no se superponen.

El uso del aumento en la intensidad de la dosis (dosis más elevadas de un fármaco administrado en el mismo periodo) como un medio de superar la resistencia sigue en estado experimental en cánceres urológicos, con una clara excepción. Es posible que se pueda curar a un subconjunto de pacientes con GCT que es incurable por otros medios con quimioterapia de dosis elevada y trasplante autólogo de médula ósea (consúltese la sección Cánceres de células germinativas).

C. Características únicas de los cánceres genitourinarios

El tratamiento sistémico de cánceres urológicos ofrece desafíos únicos para el urólogo. Suele presentarse insuficiencia renal por uropatía obstructiva, debida a la extensión local del tumor o a cambios posteriores a la cirugía o la radioterapia, y puede alterarse la eliminación de los antineoplásicos. En pacientes con adenocarcinoma renal, una nefrectomía previa puede tener impacto en la eliminación del fármaco. Más aún, el uso común del antineoplásico nefrotóxico cisplatino en el tratamiento de cánceres urológicos (de manera más prominente, en neoplasias vesicales y testiculares) puede reducir aún más la función renal. Por tanto, debe prestarse atención cuidadosa a la

Cuadro 20.1. Antineoplásicos de uso común en oncología urológica, y su toxicidad.

Fármaco	Actividad	Toxicidades comunes
Bleomicina	Tumores de células germinativas.	Fiebre, escalofríos, fibrosis pulmonar.
Cabazitaxel	Cáncer de próstata.	Mielosupresión.
Capecitabina	Adenocarcinoma renal.	Mucositis, diarrea, mielosupresión.
Carboplatino	Cáncer vesical, tumores de células germinativas.	Mielosupresión.
Cisplatino	Cáncer vesical, tumores de células germinativas, cáncer de próstata.	Insuficiencia renal, neuropatía periférica, toxicidad auditiva, mielosupresión.
Docetaxel	Cáncer vesical, tumores de células germinativas, cáncer de próstata.	Mielosupresión, neuropatía.
Doxorrubicina	Cáncer vesical, cáncer de próstata.	Mielosupresión, mucositis, cardiomiopatía.
Etopósido (VP-16)	Tumores de células germinativas, cáncer de próstata.	Mielosupresión.
Gemcitabina	Cáncer vesical, adenocarcinoma renal.	Mielosupresión.
Ifosfamida	Tumores de células germinativas.	Mielosupresión, toxicidad neurológica (CNS), cistitis.
Metotrexato	Tumores de células germinativas, cáncer vesical.	Mucositis, mielosupresión, toxicidad renal.
Mitoxantrona	Cáncer de próstata.	Mielosupresión.
Paclitaxel	Cáncer vesical, tumores de células germinativas.	Mielosupresión, neuropatía.
Vinblastina	Cáncer vesical, tumores de células germinativas, cáncer de próstata.	Neuropatía periférica, autónoma; mielosupresión.

función renal en todo el curso del tratamiento sistémico, con ajustes apropiados de dosis. Estos ajustes también deben tomarse en cuenta en pacientes a quienes se les ha sometido a cistectomía, porque los conductos ileales o las neovejigas tienen la capacidad de reabsorber los antineoplásicos que se excretan en la orina en forma activa (de manera más notable, el metotrexato).

La extensión local frecuente a la pelvis presenta problemas únicos adicionales. Los pacientes con radioterapia pélvica previa han reducido de manera marcada las reservas de médula ósea, lo que puede limitar el uso de mielosupresores. Más aún, es posible que las recidivas pélvicas locales sean sintomáticas y dolorosas. Sobre todo en pacientes que ya han recibido radioterapia, el tratamiento sistémico puede ser importante para la paliación.

CÁNCERES DE CÉLULAS GERMINATIVAS

A. Revisión general

La evolución del tratamiento para GCT ha sido deliberada y completa, y ha producido curas de 80 a 85% en hombres con GCT, que sirve como modelo para el tratamiento de cánceres curables. No obstante, siguen presentes los desafíos en el tratamiento de GCT. Debido a su corta edad, los pacientes que se han curado están en riesgo de toxicidad tardía, inducida por el tratamiento. Más aún, un índice de cura de 80 a 85% también indica que 15 a 20% de los pacientes con GCT no se cura y que, al final, sucumbe a su enfermedad. La comprensión de la estadificación y la evaluación de riesgos es crucial si 1) no se ha sometido a pacientes con buenas características de riesgo a tratamiento excesivo y no se les ha expuesto a riesgos tóxicos indebidos, y 2) pacientes con malas características de riesgo están por recibir tratamiento (curativo) adecuado.

El régimen de quimioterapia con múltiples fármacos más común para el tratamiento de GCT es una combinación de tres medicamentos: bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP). El tratamiento se repite cada 21 días. Un ciclo consta de cisplatino 20 mg/m^2 IV del día 1 al 5, etopósido 100 mg/m^2 IV del día 1 al 5, y bleomicina, 30 unidades IV, días 2, 9 y 16. Con frecuencia, los primeros cinco días de tratamiento requieren hospitalización. La eliminación de la bleomicina de este régimen produce el régimen PE. La sustitución de ifosfamida por bleomicina produce el régimen VIP (UP-16, ifosfamida, platino).

B. Uso de quimioterapia para pacientes con enfermedad en etapas I y II

El estándar de cuidado para pacientes con GCT en etapa I sigue siendo la orquiectomía seguida de linfadenectomía retroperitoneal o vigilancia para pacientes sin seminoma. En pacientes con seminoma, después de la orquiectomía, se ha encontrado que una sola dosis de carboplatino es tan efectiva como la radiación retroperitoneal, y puede estar relacionada con una incidencia más baja de cánceres secundarios, incluidos neoplasias testiculares contralaterales. La vigilancia también es una opción apropiada para los pacientes con seminoma en etapa I.

Pacientes con enfermedad microscópica no seminomatosa etapa II identificada en linfadenectomía (etapa IIA) o pacientes con enfermedad clínica de bajo volumen en etapa II (etapa IIB) a los que se ha sometido a linfadenectomía retroperitoneal pueden obtener beneficios de dos ciclos de PE adyuvante o quimioterapia con cisplatino-etopósido-bleomicina (PEB).

Cuadro 20.2. Regímenes de quimioterapia de uso común en oncología urológica.

Indicación	Nombre del régimen, si lo tiene	Componentes
Cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración, línea frontal.	D/P M/P	Docetaxel + prednisona. Mitoxantrona + prednisona.
Cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración, segunda línea.	—	Cabazitaxel + prednisona.
Cáncer vesical metastásico, segunda línea.	ITP	Ifosfamida, paclitaxel, cisplatino.
Tumores de células germinativas, línea frontal.	BEP	Bleomicina, etopósido, cisplatino. Etopósido, cisplatino.
Tumores de células germinativas, segunda línea.	VIP ITP	Etopósido, ifosfamida, cisplatino. Ifosfamida, paclitaxel, cisplatino.
Adenocarcinoma renal (raro).	Gem/cape	Gemcitabina, capecitabina.

El uso de tratamiento adyuvante produce 96% de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. Mientras que el índice de recaída en pacientes que no reciben tratamiento adyuvante va de 20 a 40%, la amplia mayoría de pacientes con recaída también puede curarse con tres o cuatro ciclos de quimioterapia subsecuente, produciendo un índice idéntico de supervivencia a largo plazo. La decisión acerca de la quimioterapia adyuvante después de linfadenectomía debe ser individualizada. Los pacientes en alto riesgo de recidiva pueden elegir dos ciclos de quimioterapia en ese punto para evitar la posibilidad de tres a cuatro ciclos en el futuro.

C. Uso de quimioterapia en pacientes con enfermedad avanzada

Pacientes con GCT avanzada deben recibir tratamiento sistémico después de completar su orquiectomía. En este grupo se incluyen algunos tumores no seminomatosos en etapa IIB y todos los tumores en etapa IIC o mayores, tanto con seminomas como sin ellos. Varios regímenes de quimioterapia llevan a que casi 80% de los pacientes con GCT avanzada logren una respuesta completa y que 70% logren curas aparentes a largo plazo (buen pronóstico). Sin embargo, en el mismo caso, 20 a 30% de los pacientes tiene mal pronóstico y al final mueren de la enfermedad. En estudios de características clínicas de pretratamiento se han buscado identificar características pronósticas que pueden usarse de manera prospectiva para segregar a este grupo diverso de pacientes con GCT avanzada en subconjuntos de pronóstico malo y bueno.

El International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCC) ha desarrollado un sistema de clasificación común. En este sistema, los pacientes con GCT no seminomatoso y buen pronóstico tienen un tumor primario testicular o retroperitoneal, no han desarrollado metástasis visceral sin afectación pulmonar y tienen marcadores tumorales séricos bajos. Los pacientes con pronóstico intermedio son iguales que los de buen pronóstico pero tienen marcadores tumorales séricos intermedios. Los pacientes con mal pronóstico tienen un tumor primario mediastinal o metástasis visceral sin afectación pulmonar (hígado, huesos, encéfalo) o niveles elevados de marcadores tumorales séricos. La supervivencia general a cinco años para las categorías de pronóstico buenas, intermedias y malas con regímenes actuales es 92, 80 y 48%, respectivamente. Por definición, los seminomas nunca están en la categoría de mal pronóstico. Los seminomas están segregados en casos de buen pronóstico (cualquier sitio primario, pero no en las metástasis viscerales sin afectación pulmonar), con una supervivencia a 5 años de 86%, y casos de pronóstico intermedio (cualquier sitio primario pero con la presencia de metástasis visceral sin afectación pulmonar), con una supervivencia a 5 años de 72%.

Debido a que no es probable que el índice de curación demasiado elevado para los pacientes con buen pronóstico pueda mejorarse aún más, los esfuerzos adicionales en el tratamiento de estos pacientes se han encaminado a optimizar el tratamiento con regímenes menos tóxicos que tengan la misma eficacia. Se han realizado pruebas que evalúan 1) la eliminación de bleomicina; 2) una reducción en la cantidad de ciclos de quimioterapia administrados, o 3) la sustitución de carboplatino por cisplatino.

El resultado para pacientes con mal pronóstico no es tan bueno, y sólo 30 a 60% de los pacientes logran una respuesta completa. Por tanto, mientras que la principal preocupación en los pacientes con buen pronóstico ha sido la reducción de la toxicidad, los principales objetivos de la investigación clínica en pacientes con mal pronóstico ha sido mejorar la eficacia, con menos preocupación por reducir la toxicidad. Los ensayos clínicos en pacientes con mal pronóstico han dependido en gran medida de uno o dos métodos. El primero ha consistido en explotar fármacos que han demostrado eficacia en el entorno de quimioterapia antineoplásica de último recurso, y el segundo ha sido evaluar el papel de la escalada de dosis.

Los regímenes aceptables en la actualidad para los pacientes con buen pronóstico están muy bien definidos e incluyen tres ciclos de PEB o cuatro ciclos de PE. En contraste, el tratamiento óptimo para los pacientes con mal pronóstico no está definido por completo. Cuatro ciclos de PEB o cuatro de VIP son opciones apropiadas. Al parecer, el uso de quimioterapia de dosis elevadas con trasplantes de citoblastos periféricos no mejora los resultados sobre el tratamiento convencional de alto riesgo.

D. Cirugía adyuvante y quimioterapia antineoplásica de último recurso

La cirugía adyuvante posquimioterapia debe estar integrada en el plan de tratamiento de pacientes con GCT avanzado. Casi 20% de los pacientes con GCT tienen masas residuales después del tratamiento sistémico. Se ha revisado el papel de la cirugía adyuvante en pacientes con GCT con masas residuales posquimioterapia. Con excepción de raras circunstancias, la cirugía adyuvante no está indicada en la presencia de marcadores de tumor sérico con elevación persistente. Por lo general, la cirugía adyuvante puede emprenderse con seguridad entre 1 y 2 meses después de terminada la quimioterapia. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que todos los pacientes que han recibido bleomicina, haya o no evidencia clínica de fibrosis pulmonar, están en riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar relacionada con el oxígeno. Los anestesiólogos deben estar conscientes de la exposición previa del paciente a la bleomicina y deben hacerse todos los esfuerzos para mantener la FiO_2 lo más baja posible a través de todo el procedimiento quirúrgico. A los pacientes a los que se les encuentra carcinoma activo en las muestras extirpadas suele tratárseles con quimioterapia antineoplásica de último recurso, por lo general con un régimen diferente, aunque se carece de evidencia convincente que apoye este procedimiento. Los pacientes que, al parecer, obtienen beneficios de quimioterapia posquirúrgica son pacientes con resecciones incompletas cuya muestra extirpada contiene más de 10% de células cancerosas viables, y pacientes que estaban en el grupo de alto riesgo de IGCCC antes de iniciar con la quimioterapia de línea frontal.

Aunque en la actualidad es posible curar a casi 80% de los pacientes con GCT mediante tratamiento basado en platino, al final 20% muere debido a su enfermedad, porque no se logra una respuesta completa mediante tratamiento con inducción o porque recaen después de quedar libres de enfermedad con el tratamiento primario. Antes del inicio del tratamiento de último recurso, el diagnóstico de GCT refractario, con recidiva o primario, debe establecerse con claridad. En particular, deben descartarse los valores con falsa elevación de gonadotropina coriónica o alfa-fetoproteína y los estudios radiográficos falsos positivos del tórax debido a uso previo de bleomicina. Las masas persistentes o de lento crecimiento, sobre todo en ausencia de la progresión sexológica, puede representar teratoma benigno. Los tratamientos basados en ifosfamida, paclitaxel o quimioterapia de dosis elevada con trasplante de médula ósea autólogo proporcionan un índice de rescate de 25% en pacientes con GCT recidivante o refractario.

CARCINOMA DE CÉLULAS DE TRANSICIÓN DEL UROTELIO

A. Enfermedad no metastásica

El desarrollo de regímenes de quimioterapia efectivos para el tratamiento de carcinoma metastásico de células de transición (TCC) ha llevado al uso más extendido de estos regímenes en combinación con otros modos para el tratamiento de enfermedad con avance local pero no metastásica. En tumores vesicales con masas considerables, invasores, no operables (T3b, T4, N+), la quimioterapia se ha usado como un medio para la citorreducción con el fin de hacer posible la cirugía. La quimioterapia antes de la cirugía, a la que se le denomina **tratamiento neoadyuvante**, también se ha usado en cánceres con invasión de músculo que *son* resecables, como un esfuerzo por tratar enfermedad micrometastásica antes de la cistectomía. Debe tenerse en cuenta que la respuesta patológica completa en la vejiga después de la quimioterapia neoadyuvante está en un rango de 20 a 40%; por tanto, suele ser necesaria la resección quirúrgica definitiva después de quimioterapia. Se ha demostrado una ventaja para la supervivencia mediante quimioterapia con metotrexato neoadyuvante, vinblastina, doxorrubicina y cisplatino (MVAC), en comparación con la ausencia de quimioterapia; a esto se le considera, por tanto, el estándar de cuidado para la enfermedad que invade el músculo).

Por lo general, los ensayos adyuvantes se han usado para tratar sólo a pacientes que tienen lesiones T3 y T4 patológicas después de cistectomía radical. Varios ensayos pequeños, aleatorizados han producido un beneficio para varios regímenes de quimioterapia adyuvante; aún falta por realizarse una gran cantidad de ensayos aleatorizados entre múltiples instituciones.

Algunos proponen la quimioterapia en combinación con tratamiento con radiación como un método de preservación de la vejiga para tumores que invaden el músculo. Por lo general, se trata a los pacientes con dos ciclos de quimioterapia, seguidos con tratamiento por radiación y cisplatino concomitante como radiosensibilizador. Si la cistoscopia de seguimiento no revela cáncer, se administra quimioterapia sistémica con múltiples fármacos para consolidación. Al parecer, este método es muy útil para tumores más pequeños, de etapas más bajas. La presencia de hidronefrosis o hidrouréter es una contraindicación para este método, porque los pacientes tienen más dificultades con un método que preserva la vejiga. Aunque se requiere un seguimiento más largo, de 30 a 50% de los pacientes pueden alcanzar, con este método, un estatus libre de enfermedad a largo plazo con una vejiga funcional.

B. Enfermedad metastásica

El desarrollo del tratamiento adecuado de TCC vesical metastásico se ha basado en el uso de cisplatino. Hasta hace poco, se han usado dos regímenes comunes basados en cisplatino: 1) cisplatino, metotrexato y vinblastina (CMV), y 2) los mismos fármacos en un programa y una dosificación un poco diferente junto con doxorrubicina, en un régimen conocido como MVAC. Estos regímenes producen índices de respuesta general de 50 a 60% e índices de remisión completa de 20 a 35%. La mediana de supervivencia general para pacientes con enfermedad metastásica tratados con estos regímenes se encuentra en un rango de 8 a 14 meses. Sin embargo, a pesar de una promesa temprana, la supervivencia a largo plazo después de MVAC o CMV sigue siendo menor de 10. CMV y MVAC son regímenes intensos, y la mielosupresión es común. El uso de factores de crecimiento hematopoyético ha facilitado la administración de dosis completas en el programa, aunque esta mejora en la intensidad de la dosis no se traduce, al parecer, en un beneficio clínico.

Se ha comparado la combinación de gemcitabina y cisplatino con MVAC, y ha resultado menos tóxica y con una eficacia equivalente a MVAC. Como consecuencia, gemcitabina/cisplatino puede considerarse como el estándar de cuidado para el tratamiento de TCC avanzado. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que el régimen de gemcitabina/cisplatino sólo se ha probado en un estudio aleatorizado en pacientes con enfermedad metastásica, y no se ha confirmado su utilidad como adyuvante o neoadyuvante. En el caso de pacientes con función renal alterada, se han utilizado fármacos como carboplatino y paclitaxel.

ADENOCARCINOMA RENAL

El tratamiento de adenocarcinoma renal metastásico mediante quimioterapia sigue siendo insatisfactorio. La falta general de fármacos activos y la toxicidad excesiva de muchos de los fármacos que muestran actividad han contribuido a la ausencia de estudios adyuvantes y neoadyuvantes. Los estudios en que se ha usado interferón-alfa adyuvante en pacientes a los que se les considera de alto riesgo de recidiva después de nefrectomía no mostraron una ventaja del tratamiento adyuvante. Un estudio adyuvante grande de los novedosos inhibidores de la tirosina cinasa, sorafenib y sunitinib, está en proceso.

El adenocarcinoma renal metastásico es más o menos resistente a la quimioterapia. La fluoropirimidina capecitabina tiene una actividad modesta, al igual que la gemcitabina, con proporciones de respuesta reportadas de 10 a 15%. El adenocarcinoma renal es una de las pocas neoplasias que responden con claridad a los modificadores de la respuesta biológica. La utilidad de estos modificadores, los fármacos antiangiogénicos, los inhibidores de la tirosina cinasa y los inhibidores del destino mamífero de la rapamicina (mTOR) en el adenocarcinoma renal se analizan en el capítulo 22. Estos fármacos se usan antes de la quimioterapia.

CÁNCER DE PRÓSTATA REFRACTARIO A HORMONAS

El tratamiento sistémico de pacientes con cáncer de próstata metastásico en quienes ha fallado el tratamiento hormonal suele constar de manipulaciones hormonales secundarias seguidas por quimioterapia. Casi 15% de los pacientes que han tenido enfermedad progresiva a pesar del tratamiento con bloqueo combinado de andrógenos tienen una caída en PSA cuando su antiandrógeno se descontinúa. Por tanto, esta maniobra es obligatoria, antes del inicio de otro tratamiento sistémico. Más aún, las maniobras hormonales de segunda línea como la privación de andrógeno suprarrenal con ketoconazol, estrógenos o antiandrógenos secundarios como la nilutamida tienen actividad clara y, sobre todo en pacientes asintomáticos, deben tomarse en consideración. Como se indicó antes, la evaluación de respuestas en pacientes con osteopatía sola es desafiante. El uso de la PSA en este entorno se ha evaluado de manera extensa y, al parecer, es un extremo intermedio razonable. Por tanto, una declinación en PSA de 30 a 50% es predictiva, al parecer, de supervivencia a más largo plazo para estos pacientes.

La mitoxantrona está aprobada en combinación con la prednisona para el tratamiento de cáncer de próstata refractario a hormonas (HRPC) progresivo y sintomático. Entre las personas tratadas con la combinación, 29% experimentaron menor dolor, en comparación con 12% de quienes recibieron prednisona sola. Además, hubo mayores mejoras en las medidas de calidad de vida. La toxicidad del tratamiento fue leve en ambos grupos; menos de 2% de los pacientes tuvieron episodios infecciosos. La mediana de supervivencia para ambos grupos fue de casi un año. La mitoxantrona tiene actividad modesta, pero definible en HRPC, aunque tal vez no prolongue de manera significativa la supervivencia.

Hasta hace poco, la quimioterapia para el cáncer de próstata se consideraba inefectiva para prolongar la supervivencia. Sin embargo, los resultados de dos ensayos de fase III han establecido a la quimioterapia basada en docetaxel como el estándar de cuidado para el tratamiento de primera línea de HRPC metastásico. Los regímenes de docetaxel cada tres semanas en cada uno de estos ensayos mostró un beneficio modesto en la supervivencia pero con significancia estadística (2 meses) sobre mitoxantrona/prednisona. La mediana de supervivencia con docetaxel fue de 18 a 19 meses. Por tanto, docetaxel/prednisona cada tres semanas ha surgido como el régimen de primera línea, aprobado por la FDA, para HRPC. Después del tratamiento con docetaxel, puede tratarse a los pacientes que siguen siendo candidatos para quimioterapia adicional con cabazitaxel, un fármaco que demostró que prolongó la vida en este grupo de pacientes, comparado con mitoxantrona/prednisona. El ácido zolendrónico y el denosumab están indicados en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración (CRPC) con metástasis ósea, porque cada uno reduce la incidencia de acontecimientos relacionados con el esqueleto.

Muchos pacientes con cáncer de próstata avanzado tienen osteodinia o alteraciones funcionales que afectan de manera adversa la calidad de vida, y la provisión de cuidado paliativo apropiado es el componente integral de su tratamiento. Además de los analgésicos usuales, los glucocorticoides sirven como fármacos antiinflamatorios y pueden aliviar el dolor óseo. En el caso de pacientes con metástasis ósea muy extendida y dolor que no se controla con facilidad mediante analgésicos o irradiación local, pueden administrarse por vía intravenosa estroncio 89 y samario 153; están concentrados de manera selectiva en metástasis óseas y alivian el dolor en 70% o más de los pacientes tratados.

BIBLIOGRAFÍA

Bajorin DF, Bosl GJ: Bleomycin in germ cell tumor therapy: Not all regimens are created equal. J Clin Oncol 1997; 15(5):1717-1719.

Beyer J *et al.*: High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: A multivariate analysis of prognostic factors. J Clin Oncol 1996; 14:2638.

Beyer J *et al.*: Long-term survival of patients with recurrent or refractory germ cell tumors after high dose chemotherapy. Cancer 1997; 79:161.

Garrow GC, Johnson DH: Treatment of "good risk" metastatic testicular cancer. Semin Oncol 1992; 19:159.

Harker WG *et al.*: Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV): An effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group study. J Clin Oncol 1985; 3:1463.

International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 1997; 15:594.

Kelly WK *et al.*: Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1993; 11:1566.

Oh WK, Kantoff PW: Management of hormone refractory prostate cancer: Current standards and future prospects. J Urol 1998; 160:1220.

Parkinson DR, Sznol M: High-dose interleukin-2 in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. Semin Oncol 1995; 22:61.

Petrylak DP *et al.*: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351:1513.

Pont J *et al.*: Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: Long-term results of a prospective trial. J Clin Oncol 1996; 14:441.

Savarese D *et al.*: Phase II Study of Docetaxel, Estramustine, and Low-Dose Hydrocortisone in Men with Hormone Refractory Prostate Cancer: A final report of CALGB 9780. J Clin Oncol 2002; 19:2509.

Small EJ, Srinivas S: The antiandrogen withdrawal syndrome: Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. Cancer 1995; 76:1428.

Small EJ, Vogelzang NJ: Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: A shifting paradigm. J Clin Oncol 1997; 15:382.

Stadler WM, Vogelzang NJ: Low-dose interleukin-2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Semin Oncol 1995; 22:67.

Sternberg SN *et al.*: Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: Efficacy and patterns of response and relapse. Cancer 1989; 64: 2448.

Tannock I *et al.*: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized study with palliative end points. J Clin Oncol 1996; 14:1756.

Tannock I *et al.*: Docetaxel and prednisone or mitoxantrone and prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351:1502.

Vaughn DJ *et al.*: Paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of the urothelium: An active and tolerable outpatient regimen. J Clin Oncol 1998; 16:255.

von der Maase H *et al.*: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multi-center phase III study. J Clin Oncol 2000; 17:3068.

Williams SD *et al.*: Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathologic stage II testicular cancer. N Engl J Med 1987; 317:1433.

Williams SD *et al.*: Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med 1987; 316:1435.

Yagoda A *et al.*: Chemotherapy for advanced renal cell carcinoma: 1983-1993. Semin Oncol 1995; 22:42.

21

Carcinoma urotelial: cánceres de vejiga, uréter y pelvis renales

Badrinath R. Konety, MD, MBA; Peter R. Carroll, MD, MPH

CARCINOMAS VESICALES

Incidencia

El de vejiga es el segundo cáncer más común de las vías genitourinarias. Es responsable de 7% de los nuevos casos de cáncer en hombres y 2% en mujeres. La incidencia es más elevada en blancos que en afroamericanos, y hay un gradiente positivo de clase social para cáncer vesical en ambos géneros. La edad promedio de diagnóstico es 65 años. En ese momento, casi 75% de estos cánceres se localizó en la vejiga; 25% se han diseminado a los ganglios linfáticos regionales o a sitios distantes.

Factores de riesgo y patogénesis

El tabaquismo es responsable de 65% de los casos en hombres y 20 a 30% en mujeres. En general, los fumadores tienen casi 2 a 3 veces más riesgo de padecer cáncer vesical que los no fumadores y, al parecer, está relacionado con la dosis. Se piensa que los causantes son alfa y beta-naftilamina, que se secreta en la orina de los fumadores. Al parecer, el riesgo para la vejiga disminuye después de que se deja de fumar, pero tal vez no alcance los niveles de quienes nunca fuman.

La exposición ocupacional es responsable de 15 a 35% de los casos en hombres y 1 a 6% en mujeres (Matanoski y Elliott, 1981). Quienes trabajan con sustancias químicas, tintas, hule, petróleo, piel y en imprentas tienen mayores riesgos. Entre los carcinógenos ocupacionales específicos se incluyen bencidina, beta-naftilamina y 4-aminobifenil y el periodo de latencia entre exposición y desarrollo del tumor puede ser prolongado. Pacientes que han recibido ciclofosfamida para el tratamiento de varios carcinomas también están en mayor riesgo (Fairchild, *et al.*, 1979). Se ha propuesto que la ingesta de edulcorantes artificiales es un factor de riesgo, pero varios estudios han fallado en confirmar cualquier relación (Elcock y Morgan, 1993). El traumatismo físico al endotelio inducido por infección, instrumentación y cálculos aumenta el riesgo de cáncer (Hicks, 1982).

Se desconocen los acontecimientos genéticos exactos que llevan al desarrollo de cáncer vesical, pero es probable que sean múltiples y pueden relacionarse con la activación de oncogenes y la inactivación o pérdida de genes supresores de tumores (Olumi, *et al.*, 1990). Al parecer, la pérdida de material genético en el cromosoma 9 es un dato consistente en pacientes con enfermedad de bajo grado, baja estadificación y alto grado, alta estadificación (Miyao, *et al.*, 1993; Tsai, *et al.*, 1990), lo que sugiere que esto puede ser un acontecimiento temprano en el desarrollo de cáncer vesical. La pérdida del cromosoma 9 en varios tumores de un paciente individual apoya el concepto de que cambios genéticos en el cáncer vesical representan un "defecto de campo" que puede ocurrir en todo el urotelio. En estudios más recientes en que se examinan las mutaciones del gen supresor de tumores p53 en tumores de vías superiores primarios y recurrentes sugieren que estos tumores tienen un solo origen clonal (Dalbagni, *et al.*, 2001; Sidransky, *et al.*, 1991). Se han descrito cambios genéticos adicionales que son específicos de tumores vesicales invasores. El cromosoma 11p, que contiene el protooncogén c-Ha-ras, está eliminado en casi 40% de los cánceres vesicales (Olumi, *et al.*, 1990). La mayor expresión del producto de las proteínas c-Ha-ras, p21, se ha detectado en tumores displásicos y de grado elevado, pero no en cánceres de vejiga de bajo grado. También se han detectado eliminaciones del cromosoma 17p en más de 60% de todos los cánceres vesicales con invasión, pero las eliminaciones de 17p no se han descrito en tumores superficiales. Este dato es notorio porque el gen supresor de tumores p53 se correlaciona con el cromosoma 17p. Las alteraciones de *TP53* representan la anormalidad genética identificada con más frecuencia en cánceres humanos, haciendo que la eliminación de este cromosoma sea un dato importante en el carcinoma *in situ* (CIS) y el cáncer vesical con invasión de músculo. Las mutaciones del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3) se encuentran en > 60% de los papilomas y los tumores vesicales de bajo grado y, por tanto, se le considera un oncogén. Las mutaciones de Ras también se encuentran en tumores de bajo y alto grado o que invaden músculo, pero las mutaciones de Ras y FGFR3 son, al parecer, excluyentes en sentido mutuo (Jebar, *et al.*, 2005) y ambas intervienen en la activación de la vía MAP cinasa.

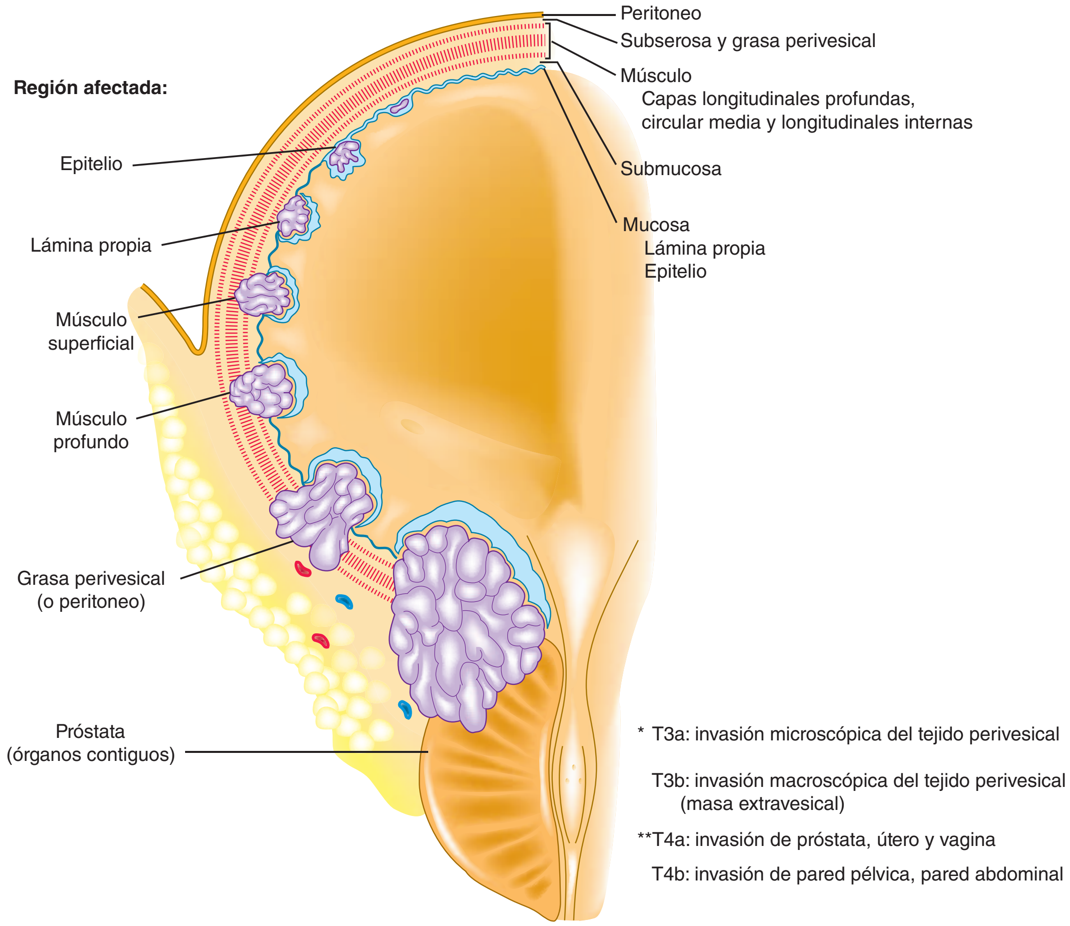
Las mutaciones de p53 son menos comunes en tumores de grado bajo y la pérdida de FGFr3 con mayor expresión de p53 se ha relacionado con etapa y grado más elevado (Knowles, 2007).

Estadificación

En la actualidad, el sistema de estadificación de uso más común permite una descripción precisa y simultánea de la etapa de tumor primario (etapa T), el estado de los ganglios linfáticos (etapa N) y los sitios de metástasis (etapa M) (American Joint Committee on Cancer, 1997). El sistema de estadificación T se describe en la figura 20.1. La etapa ganglionar (N) está definida como Nx (no puede evaluarse), N0 (no hay metástasis ganglionar), N1 (un solo ganglio < 2 cm afectado), N2 (un solo ganglio afectado de 2 a 5 cm o varios ganglios sin que ninguno sea > 5 cm), N3 (uno o más ganglios > 5 cm afectados). La etapa de metástasis (M) se define como Mx (no puede definirse), M0 (no hay metástasis distante), M1 (metástasis distante presente). Existen errores de estadificación cuando se compara la etapa clínica (basada en la exploración física y la imagenología) con la patológica (basada en la eliminación de la vejiga y los ganglios linfáticos regionales). La estadificación en exceso es poco común, pero la subestadificación puede ocurrir hasta en 53% de los pacientes (Dutta, *et al.*, 2001; Skinner, 1982).

Histopatología

Casi 98% de todos los cánceres vesicales son epiteliales, y la mayor cantidad de ellos son carcinomas de células de transición (TCC). Casi 5% son adenocarcinomas o carcinomas epidermoides.


Peritoneo
Subserosa y grasa perivesical
Músculo
Capas longitudinales profundas, circular media y longitudinales internas
Submucosa
Mucosa
Lámina propia
Epitelio
Región afectada:
Epitelio
Lámina propia
Músculo superficial
Músculo profundo
Grasa perivesical (o peritoneo)
Próstata (órganos contiguos)

* T3a: invasión microscópica del tejido perivesical

T3b: invasión macroscópica del tejido perivesical (masa extravesical)

**T4a: invasión de próstata, útero y vagina

T4b: invasión de pared pélvica, pared abdominal

▲ **Figura 21.1.** Estadificación de cáncer vesical.

A. Urotelio normal

El urotelio normal está integrado por 3 a 7 capas de epitelio de células de transición que descansa sobre una membrana basal compuesta por matriz extracelular (colágeno, glucoproteínas de adhesión, glucosaminoglucanos) (figura 21.2 A). Las células epiteliales tienen un aspecto variable: las células basales son células de proliferación activa que descansan en la membrana basal; las células luminales, tal vez la característica más importante del epitelio vesical normal, son células más grandes con aspecto de paraguas que están unidas entre sí por uniones intercelulares herméticas. Más allá de la membrana basal está un tejido conectivo liso, la lámina propia, en que pueden identificarse de manera ocasional fibras de músculo liso. Estas fibras deben distinguirse de elementos musculares más profundos y extensos que definen la verdadera capa muscular propia.

B. Papiloma/PUNLMP

La Organización Mundial de la Salud identifica al papiloma como un tumor papilar con un fino tallo fibrovascular que da soporte a la capa epitelial de las células de transición con grosor y citología normales (Epstein, *et al*., 1998). A éstos se les denomina también neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno o PUNLMP. Los PUNLMP son un trastorno benigno raro que no requiere tratamiento agresivo.

C. Carcinoma de células de transición

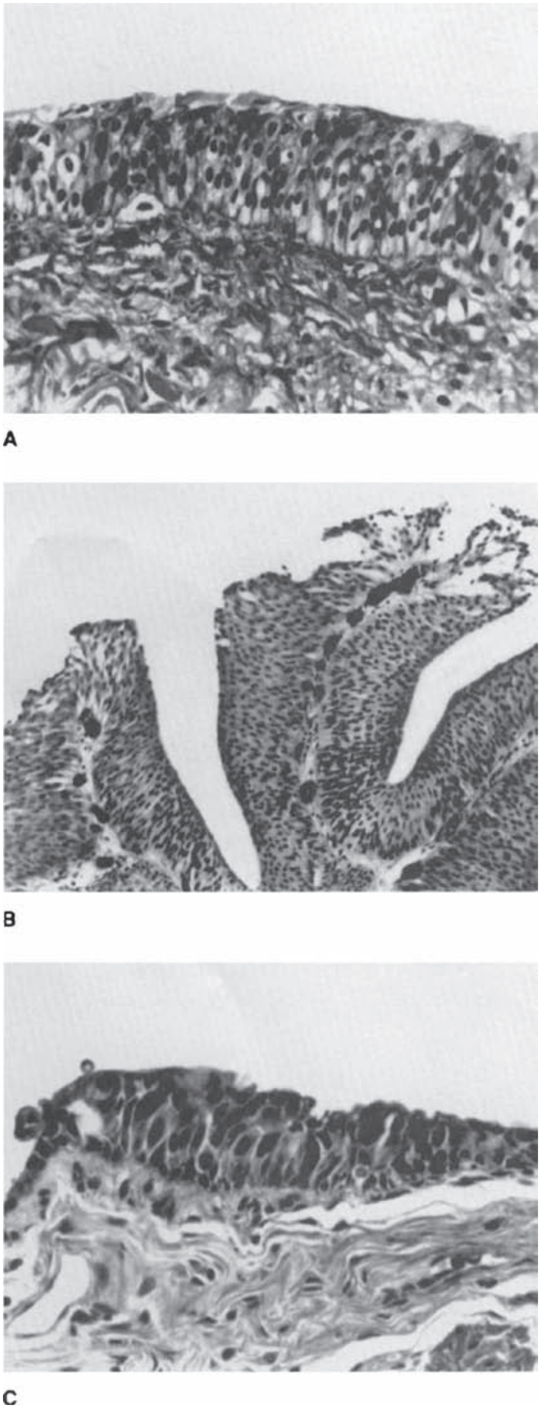
Casi 90% de todos los cánceres vesicales son TCC. Con más frecuencia, estos tumores aparecen como lesiones papilares, exofíticas (figura 21.2 B); con menos frecuencia, pueden ser sésiles o ulceradas. Mientras que estas últimas suelen ser superficiales, las sésiles a menudo producen invasión.

CIS es reconocible como epitelio plano, anaplásico. El urotelio carece de polaridad celular normal, y las células contienen núcleos grandes, irregulares e hipercromáticos con nucleolos de gran tamaño (figura 21.2 C).

D. Carcinoma que no afecta a células de transición

1. Adenocarcinoma: los adenocarcinomas representan < 2% de todos los cánceres vesicales. Los adenocarcinomas primarios de la vejiga pueden verse precedidos por cistitis y metaplasia. En el aspecto histológico, los adenocarcinomas secretan moco y pueden tener patrones glandulares, coloides o de sello en anillo. Mientras que los adenocarcinomas primarios suelen surgir a lo largo del piso de la vejiga, los que surgen del uraco se presentan en el domo. Ambos tipos de tumor suelen localizarse en el momento del diagnóstico, pero a menudo hay invasión muscular. La supervivencia a cinco años suele ser < 40%, a pesar del tratamiento quirúrgico agresivo (Abenoza, *et al.*, 1987; Bernstein, *et al.*, 1988; Kramer, *et al.*, 1979).

2. Carcinoma epidermoide: el carcinoma epidermoide representa entre 5 y 10% de todos los cánceres vesicales en Estados Unidos y suele relacionarse aquí con antecedentes de infección crónica, cálculos vesicales o uso crónico de sondas.



▲ **Figura 21.2.** ***A:*** urotelio normal (125×). ***B:*** cáncer vesical papilar, con diferenciación moderada (60×). ***C:*** carcinoma *in situ* (×).

También puede relacionarse con infección bilharzial debida a *Schistosoma haematobium*, debido a que el carcinoma epidermoide representa casi 60% de todos los cánceres vesicales en Egipto, partes de África y el Oriente Medio, donde esta infección es prevalente (El-Bolkainy, *et al.*, 1981). Estos tumores suelen ser ganglionares e invasores en el momento del diagnóstico. En el aspecto histológico, tienen el aspecto de neoplasias con deficiente diferenciación compuestos por células poligonales con puentes intercelulares característicos. Está presente epitelio queratinizante, aunque a menudo en pequeñas cantidades.

3. Carcinomas indiferenciados: los carcinomas vesicales indiferenciados, que son raros (representan < 2%), no tienen elementos epiteliales maduros. Los tumores muy indiferenciados con características neuroendocrinas y carcinomas de células pequeñas tienden a ser agresivos y se presentan con metástasis (Choong, *et al.*, 2005; Quek, *et al.*, 2005).

4. Carcinoma combinado: Los carcinomas combinados constituyen 4 a 6% de todos los cánceres vesicales y están compuestos por una combinación de patrones de transición, glandular, epidermoide o indiferenciado. El tipo más común abarca elementos de transición y epidermoides (Murphy, 1989). La mayor parte de los carcinomas combinados son grandes e infiltrantes en el momento del diagnóstico.

E. Cánceres epiteliales y no epiteliales raros

Los carcinomas epiteliales raros identificados en la vejiga incluyen adenomas pilosos, tumores carcinoides, carcinosarcomas y melanomas. Los cánceres no epiteliales raros de la vejiga urinaria son feocromocitomas, linfomas, coriocarcinomas y varios tumores mesenquimatosos (hemangioma, sarcoma osteogénico y miosarcoma) (Murphy, 1989). Los cánceres de próstata, el cuello uterino y el recto pueden afectar a la vejiga por extensión directa. Los tumores más comunes por metástasis a partir de la vejiga son (en orden de incidencia) melanoma, linfoma, estómago, mama, riñón, pulmón e hígado (Franks, *et al.*, 1999; Goldstein, 1967; Murphy, 1989).

▶ Datos clínicos

A. Síntomas

Hematuria es el signo de presentación en 85 a 90% de los pacientes con cáncer vesical. Puede ser macroscópica o microscópica, intermitente en lugar de constante. En un porcentaje más pequeño de pacientes, se ve acompañado de síntomas de irritabilidad vesical: polaquiuria, tenesmos vesical y disuria. Al parecer, los síntomas de micción irritante son más comunes en pacientes con CIS difusa. Entre los síntomas de enfermedad avanzada se incluyen osteodinia por metástasis ósea o lumbalgia por metástasis retroperitoneal u obstrucción ureteral.

B. Signos

Los pacientes con tumores de gran volumen o invasores pueden encontrar que tienen engrosamiento de la pared vesical o una masa palpable (datos que pueden detectarse en una exploración bimanual cuidadosa bajo anestesia. Si la vejiga no es móvil, eso sugiere fijación de tumor a estructuras adyacentes por invasión directa.

La hepatomegalia y la linfadenopatía supraclavicular son signos de enfermedad metastásica. En ocasiones puede verse linfedema debido a linfadenopatía pélvica oclusiva. Es posible que los pacientes también se presenten con dorsalgia o fractura patológica debida a metástasis ósea. En raras ocasiones, la metástasis puede ocurrir en sitios inusuales como la piel que se presenta como folículos linfáticos dolorosos con ulceración (Block, *et al.*, 2006).

C. Datos de laboratorio

1. Análisis de rutina: la anormalidad de laboratorio más común es la hematuria. Puede verse acompañada por piuria, que en ocasiones se debe a una infección concomitante de vías urinarias. En pacientes con oclusión ureteral, puede observarse azoemia debida a tumor vesical primaria o linfadenopatía. La anemia puede ser un síntoma de presentación debida a pérdida sanguínea crónica, o reemplazo de la médula ósea con enfermedad metastásica.

2. Citología urinaria: las células exfoliadas del urotelio normal y neoplásico pueden identificarse con rapidez en la orina expulsada. Cantidades más grandes de células pueden obtenerse al irrigar de manera suave la vejiga con solución salina isotónica a través de una sonda o cistoscopio (burbujeo). La exploración citológica de células exfoliadas puede ser muy útil para detectar cáncer en pacientes síntomáticos y evaluar respuesta al tratamiento. Los índices de detección son elevados para tumores de grado y etapa altos, además de cis, pero no es tan impresionante para tumores superficiales de bajo grado.

3. Otros marcadores: se han desarrollado varias pruebas nuevas para superar las deficiencias de la citología urinaria, como la baja sensibilidad para los tumores superficiales de bajo grado y la variabilidad entre observadores. Entre las pruebas disponibles por vías comerciales se incluyen la prueba de urgencias de antígeno de tumor vesical (BTA) (Bard Diagnostic Sciences, Inc, Redmond, WA), el ensayo BTA TRAK (Bard Diagnostic Sciences, Inc), el ensayo NMP22 y la prueba NMP22 BladderChek, ImmunoCyt y UroVysion. Estas pruebas pueden detectar en orina proteínas específicas del cáncer (BTA/NMP22) o citología aumentada mediante la identificación de la superficie celular o los marcadores citogenéticos en el núcleo (UroVysion e ImmunoCyt). Otras pruebas bajo investigación son la identificación del antígeno X de Lewis o de células uroteliales exfoliadas, y la determinación de la actividad de la telomerasa en células exfoliadas. En varios estudios se ha examinado el desempeño de estos marcadores de orina expulsada para la detección y el seguimiento de pacientes con cáncer de vejiga (Grossfeld, *et al.*, 2001; Konety y Getzenberg, 2001) (cuadro 21.1).

Se ha encontrado que estas pruebas mejoran la detección de cáncer vesical cuando se usan de manera individual o en combinación con citología. Se han usado para detectar nuevos

Cuadro 21.1. Marcadores exfoliados para la detección de cáncer vesical.

Marcador	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	PPV (%)	NPV (%)
Citología	35 a 61	93 a 100	—	—
NMP22	49 a 68	86 a 88	29 a 65	60 a 100
Prueba rápida BTA	57 a 83	68 a 85	20 a 56	70 a 95
BTA TRAK	54 a 91	28 a 84	62	73
Telomerasa	62 a 80	60 a 99	84	89
UroVysion	30 a 72	63 a 95	45 a 92	31 a 88
ImmunoCyt	76 a 85	63 a 75	29 a 63	81 a 96
Citoqueratina 20	91	85	95	76

PPV, valor predictivo positivo,
NPV, valor predictivo negativo.

tumores indizados, además de tumores recurrentes. Algunos de los marcadores de proteínas carecen de la especificidad de la citología, lo que dificulta su uso extendido. Se están realizando estudios que evalúan el papel preciso de estos marcadores urinarios en el cáncer vesical y aún está por determinarse su papel óptimo en el diagnóstico y la vigilancia de cáncer vesical.

D. Imagenología

Aunque es posible detectar los cánceres vesicales mediante diversas técnicas de imagenología, su presencia se confirma mediante cistoscopia y biopsia. Por tanto, la imagenología se emplea para evaluar las vías urinarias superiores y, cuando se detectan tumores vesicales infiltrantes, para evaluar la profundidad de la infiltración de la pared muscular y la presencia de metástasis regional o distante. La urografía intravenosa solía ser una de las pruebas imagenológicas de uso más común para la evaluación de hematuria. Sin embargo, ha sido reemplazada casi por completo por la urografía por tomografía computarizada (CT), que es más exacta, para la evaluación de toda la cavidad abdominal, parénquima renal y uréteres en pacientes con hematuria (Gray Sears, *et al.*, 2002). Es posible reconocer los tumores vesicales como defectos de llenado pedunculados, radiolúcidos (figura 21.3); tumores no papilares, infiltrantes, pueden producir la fijación o el aplanamiento de la pared vesical. La hidronefrosis debida a obstrucción ureteral suele relacionarse con lesiones infiltradas de manera profunda y mal resultado después del tratamiento (Haleblian, *et al.*, 1998).

Los cánceres vesicales superficiales (Ta, Tis) estatificados con una TUR realizada de manera apropiada y con exploración bajo anestesia no requiere imagenología adicional de la vejiga o los órganos pélvicos. Sin embargo, las lesiones de etapa superior suelen subestadificarse, y la adición de imagenología puede ser útil. Se han usado CT y resonancia magnética nuclear (MRI) (figura 20.4) para caracterizar la extensión de la invasión de la pared vesical y detectar ganglios linfáticos pélvicos agrandados, con exactitud general de la estadificación que va de 40 a 85% para CT y de 50 a 90% para MRI (Fisher, *et al.*, 1985; Wood, *et al.*, 1988). Ambas técnicas dependen de criterios de tamaño para la detección de linfadenopatía: se considera que ganglios linfáticos > 1 cm sugieren metástasis; por desgracia, a menudo se pasan por alto metástasis de ganglios linfáticos pélvicos de pequeño volumen. Debido a que los cánceres vesicales invasores pueden crear metástasis en pulmón y huesos, la estadificación de lesiones avanzadas se completa con radiografías torácicas y gammagrafía ósea. Puede evitarse esta última si la fosfatasa alcalina ósea es normal (Berger, 1981). En épocas más recientes, las CT por emisión de positrones (PET) se han utilizado para evaluar metástasis debida a cáncer vesical. Datos iniciales sugieren que las PET por CT pueden detectar metástasis microscópicas en ganglios linfáticos que, de otra manera, parecen normales con una sensibilidad de 70% y una especificidad de 94% (Kibel, *et al.*, 2009). Sin embargo, aún no queda claro si esta información conduce a un cambio significativo en el tratamiento.

E. Cistouretroscopia y resección de tumor

El diagnóstico y la estadificación inicial de cáncer vesical se hace mediante cistoscopia y resección transuretral (TUR). Puede realizarse una cistoscopia con instrumentos flexibles o rígidos, aunque los primeros están relacionados con menos incomodidad y sólo requieren anestesia local. Los tumores superficiales, de bajo grado suelen aparecer como lesiones papilares únicas o múltiples. Las lesiones de alto grado son más grandes y sésiles. CIS puede aparecer como áreas planas de eritema e irregularidad de la mucosa. El uso de cistoscopia fluorescente con luz azul puede mejorar la capacidad para detectar lesiones hasta en 20% (Jocham, *et al.*, 2005). En este procedimiento, los derivados de la hematoporfirina que se acumulan de manera preferencial en células cancerosas se instilan en la vejiga y la fluorescencia se incita mediante el uso de luz azul. Las células cancerosas con porfirina acumulada como ácido 5-aminolevulínico o hexami-

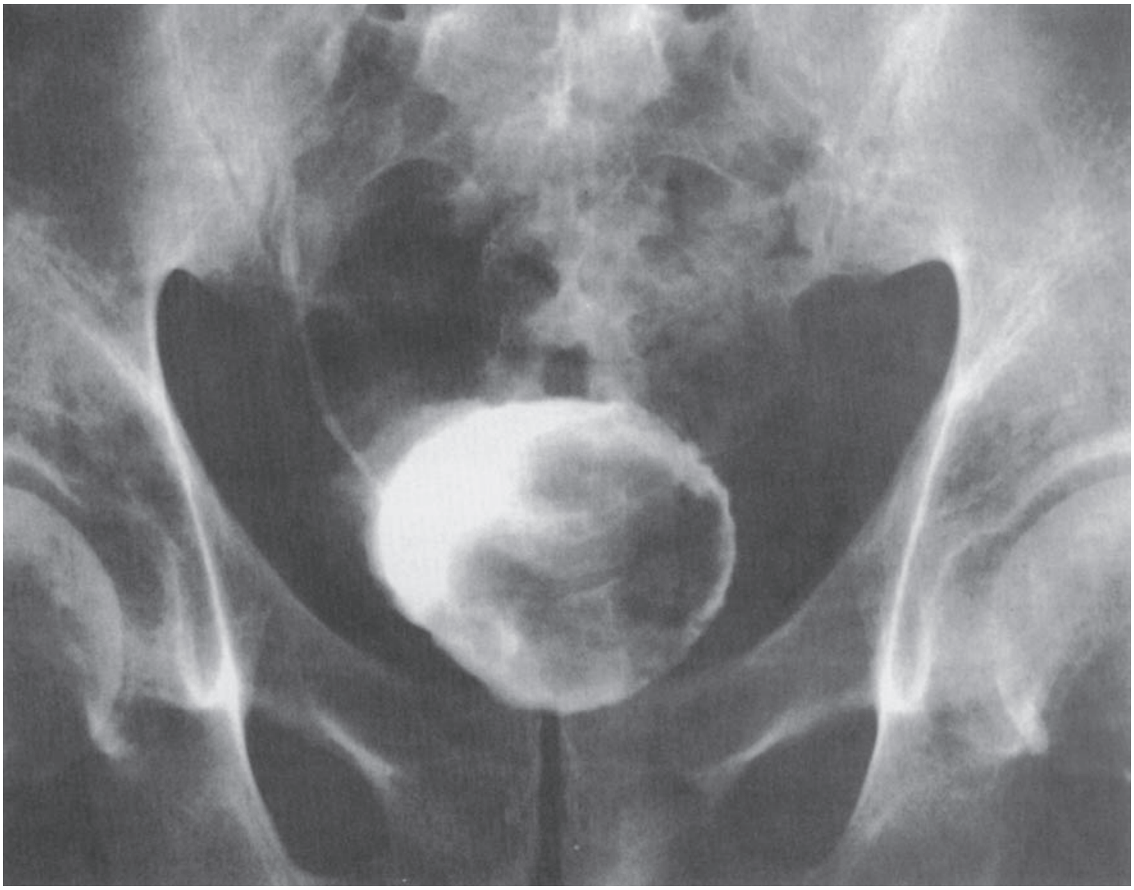


Figura 21.3. Imagen de la vejiga urinaria obtenida en una urografía intravenosa. El defecto de llenado representa cáncer vesical papilar.

nolevulinato (HAL) se detectan como rojo brillante bajo luz fluorescente (Loidl, *et al.*, 2005). Esta tecnología puede ser muy útil en la detección de CIS.

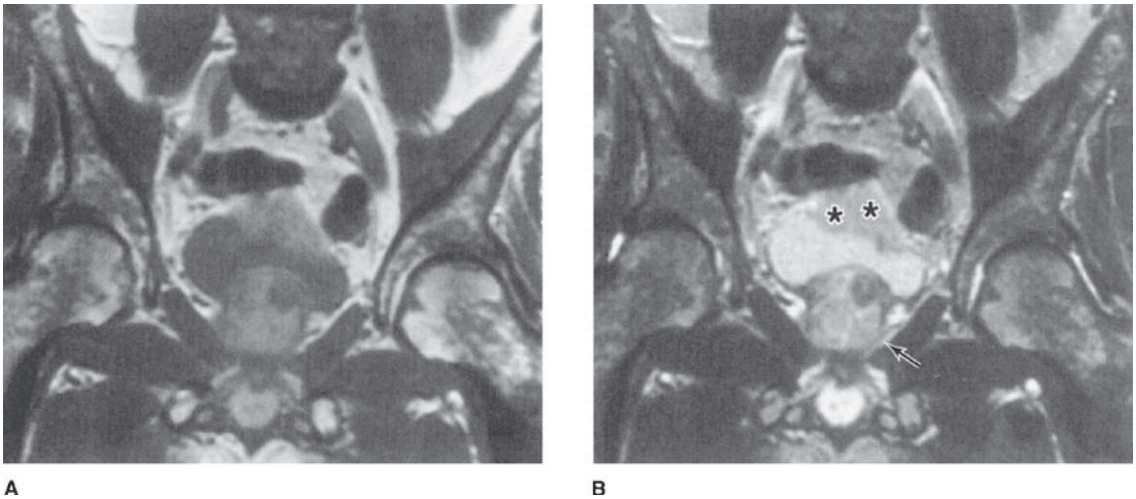
Una vez que un tumor se visualiza o se sospecha, se programa al paciente para exploración bajo anestesia y TUR o biopsia de la lesión sospechada. Los objetivos son diagnóstico del tumor, evaluación del grado de invasión de la pared vesical (estadificación) y escisión completa de las lesiones de etapa baja adecuada para este tratamiento. Las guías de las buenas prácticas de la American Urologic Association para cáncer vesical establecen que, como estándar, se someta a todos los pacientes a una resección lo más completa posible de todos los tumores visibles (Hall, *et al.*, 2007).

A los pacientes se les coloca en posición de litotomía. Se realiza una cuidadosa exploración bimanual. La presencia de cualquier masa palpable y movilidad de la vejiga se observan junto con cualquier grado de fijación a estructuras contiguas. La cistoscopia se repite con una o más lentes (30 y 70°) que permiten una visualización completa de toda la superficie de la vejiga. Entonces se coloca un resectoscopio en la vejiga, y se eliminan tumores visibles mediante electrocauterio. Puede realizarse una biopsia de las áreas sospechosas con pinzas para biopsia de copa y pueden cauterizarse las áreas con un electrodo. Algunos médicos realizan por rutina biopsias de vejiga de urotelio con apariencia normal cerca y lejos del tumor. El valor de las biopsias aleatorias de vejiga es motivo de controversia. La detección de CIS en estas biopsias pueden alterar el tratamiento, aunque estudios más recientes sugieren que sólo 1.5% de los pacientes en bajo riesgo y 3.5% de los pacientes en alto riesgo pueden tener tumor detectado en estas biopsias (Van der Meijden, *et al.*, 1999; May, *et al.*, 2003). Los datos de la biopsia aleatoria pueden alterar el tratamiento hasta en 7% de los pacientes (May, *et al.*, 2003). El uso de cistoscopia fluorescente puede permitir una evaluación más precisa del grado en que se completó la resección del tumor, con lo que reduce el riesgo de dejar tumor sin resecar.

Historia natural y selección de tratamiento

A. Evaluación histopatológica estándar

La historia natural de los cánceres vesicales está definida por dos procesos separados pero relacionados: recurrencia y progresión del tumor. La progresión, incluida metástasis, representa el mayor riesgo biológico. Sin embargo, la recurrencia, aun sin progresión, representa morbidad sustancial del paciente en que requiere reevaluación periódica



▲ **Figura 21.4.** MRI de carcinoma vesical con invasión: ***A:*** T1 ponderada; ***B:*** T2 ponderada. La invasión de la pared vesical se evalúa mejor en imágenes T2 ponderadas porque el contraste ponderado entre el tumor (*asteriscos*) y el músculo detrusor junto con la capacidad de detectar la interrupción de la línea delgada de alta intensidad que representa la pared vesical normal. El aspecto heterogéneo de la próstata (*flecha*) en la imagen ponderada en T2 se debe a hipertrofia prostática benigna, confirmada en la cistectomía. MRI, resonancia magnética nuclear.

(citología, cistoscopia, etc.), ablación endoscópica repetida y, a menudo, quimioterapia intravesical (que puede ser costosa, incómoda y relacionada con complicaciones). Las decisiones de tratamiento se basan en etapa y grado del tumor. La estadificación se realiza empleando el sistema de estadificación de tumor, ganglio, metástasis (TNM) (figura 20.1; cuadro 20.2) mientras que la graduación ha cambiado del sistema Ash-Broder (I a III o I a IV). El nuevo sistema WHO-ISUP segrega tumores en neoplasma urotelial papilar de potencial canceroso bajo (PUNLMP), de bajo grado o grado alto.

En la presentación inicial, 74% de los tumores vesicales son superficiales o no han invadido el músculo: etapa Tis, Ta o T1 (David, *et al.*, 2009). La invasión de la pared muscular y más allá se identifica en un número más pequeño de pacientes, casi 26; se encuentra metástasis regional o distante en casi 25%. Por desgracia, 80% de los pacientes con enfermedad metastásica o invasora no tienen antecedentes de cáncer vesical (Kaye y Lange, 1982). Casi 47% de los tumores son de alto grado y 53% son de bajo grado en el diagnóstico (David, *et al.*, 2009). Una mayoría de los pacientes con enfermedad T1 pueden subclasificarse en grupos con base en el nivel de invasión de la lámina propia. La profundidad de la invasión de lámina propia es predictora de recurrencia y progresión (Orsola, *et al.*, 2005). Hay fuertes correlaciones entre el grado y la etapa del tumor, y la recurrencia y progresión del tumor y la supervivencia (Frazier, *et al.*, 1993). Los pacientes con enfermedad de etapa y bajo grados tienen un riesgo bajo (< 5%) de progresión a enfermedad con invasión, mientras que hasta 40% de los pacientes con enfermedad de etapa baja pero alto grado avanza con seguimiento extendido (Herr, 2000). La supervivencia libre de enfermedad es excelente para pacientes con patología superficial confirmada (pT0, pT1, pTIS, 80 a 88%). Sin embargo, se reduce en pacientes con tumores pT2 (53 a 80%), pT3 (39 a 68%) y pT4 (25 a 40%) (Frazier, *et al.*, 1993; Stein, *et al.*, 2001; Thrasher, *et al.*, 1994), debido a la mayor probabilidad de metástasis en tumores de etapa más elevada.

Cuadro 21.2. Opciones de tratamiento inicial para cánceres vesicales.

Etapa de cáncer	Opciones de tratamiento inicial
Tis	TUR completa seguida de BCG intravesical.
Ta (único, de bajo grado a moderado, no recurrente)	TUR completa.
Ta (grande, múltiple, de alto grado o recurrente)	TUR completa seguida de quimioterapia o inmunoterapia intravesical.
T1	TUR completa seguida de quimioterapia o inmunoterapia intravesical o de cistectomía radical.
T2 a T4	Cistectomía radical. Quimioterapia neoadyuvante seguida de cistectomía radical. Cistectomía radical seguida de quimioterapia adyuvante. Quimioterapia concomitante e irradiación.
Cualquier T, N+, M+	Quimioterapia sistémica seguida de cirugía selectiva o irradiación.

TUR, resección transuretral.

Aunque las metástasis a ganglios linfáticos son poco comunes (5%) en tumores de etapa baja, son cada vez más comunes en tumores de etapa más alta: 10 a 30% para pT3A, 31 a 46% para pT3B y 35 a 64% para pT4 (Frazier, *et al.*, 1993; Stein, *et al.*, 2001). En pacientes con enfermedad confinada a órganos, la presencia de metástasis a ganglios linfáticos es, al parecer, el factor pronóstico más importante (Vieweg, *et al.*, 1999). La presencia de invasión linfovascular aun en quienes tienen enfermedad negativa en ganglios pueden augurar un peor pronóstico (Lotan, *et al.*, 2005).

Aunque la metástasis es menos común con los cánceres de vejiga superficiales, estos tumores pueden progresar; la mayor parte recurren y requieren tratamiento adicional. La progresión de tumores ocurre en < 6% de los pacientes con tumores Ta, pero en hasta 53% de los que tienen T1, con o sin CIS concomitante (Cookson, *et al.*, 1997; Heney, *et al*, 1983). La progresión ocurre en 10 a 20% de los pacientes con tumores de grado I, 19 a 37% con tumores de grado II, y 33 a 64% con tumores de grado III (Lutzeyer, *et al.*, 1982; Torti, *et al.*, 1987). Con el uso de un sistema de gradación más reciente, se observó progresión en 5% de quienes tienen tumores de bajo grado, 15 a 40% con tumores de alto grado, mientras que PUNLMP casi nunca muestra riesgo de progresión (Epstein, *et al.*, 1998).

La recurrencia de tumores está relacionada con antecedentes de enfermedad y grado, cantidad y tamaño del tumor. Es más común en los primeros 12 a 24 meses después del diagnóstico (pero puede manifestarse muchos años después), y pacientes con una recurrencia es más probable que tengan otra. Pacientes con tumores T1, múltiples (> 4), grandes (> 3 cm) o de alto grado están en mayor riesgo, que los que tienen CIS o displasia grave en urotelio de apariencia normal lejos del sitio del tumor (Heney, *et al.*, 1983; Wolf, *et al.*, 1985). Los tumores pueden estratificarse en las categorías de riesgo bajo, intermedio y elevado con base en estos criterios y esto puede usarse para guiar las decisiones de tratamiento.

B. Marcadores moleculares

Los análisis histopatológicos convencionales de tumores vesicales, que incluyen la determinación del grado y la etapa del tumor, tal vez no logren predecir de manera confiable el comportamiento de muchos cánceres vesicales. La evaluación de marcadores moleculares de enfermedad, con métodos inmunohistoquímicos, en muestras de biopsia o de cistectomía puede arrojar información útil para el pronóstico.

El crecimiento de tumores y las metástasis requieren el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, mediante la angiogénesis. Los estimuladores angiogénicos, como los factores de crecimiento fibroblásticos y el factor de crecimiento endotelial vascular, como los inhibidores angiogénicos, como trombospondina-1 y angiostatina regulan la angiogénesis. La cuantificación inmunohistoquímica de la angiogénesis en un tumor determinado mediante la medición de la densidad de microvasos es un indicador pronóstico útil para varios cánceres humanos, incluido el vesical. En éste, la densidad de microvasos se ha relacionado con metástasis a ganglios linfáticos, progresión de enfermedad y supervivencia general de pacientes con cáncer vesical invasor tratado con cistectomía radical (Bochner, *et al.*, 1997; Dickinson, *et al.*, 1994; Jaeger, *et al.*, 1995). El p53 es un gen supresor de tumores que juega un papel clave en la regulación del ciclo celular. Cuando ocurre daño al ácido desoxirribonucleico (DNA), aumenta la concentración de proteínas p53, lo que causa que se detenga el ciclo celular y se repare el DNA. Las mutaciones en el gen p53 llevan a la elaboración de un producto anormal de proteínas, que permite que las células con DNA dañado sigan recorriendo el ciclo celular. Las proteínas alteradas por p53 tienen una vida media prolongada, en comparación con las proteínas sin alteración, lo que permite su detección mediante técnicas inmunohistoquímicas. Los pacientes con expresión alterada de p53 (lo que indica posible mutación del gen p53) tienen, al parecer, mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad y menor supervivencia general cuando se compara con pacientes que tienen expresión normal de p53 (Esrig, *et al.*, 1995). Los cánceres que son positivos a p53 están relacionados con índices de recurrencia de 62% para pT1, 56% para pT2 y 80% para pT3a, en comparación con 7, 12 y 11%, respectivamente, para cánceres sin reactividad a p53.

La alteración del gen del retinoblastoma (Rb), un gen supresor de tumores, está relacionada con cánceres vesicales de grado y etapa altos. Además, la alteración de Rb tiene relación significativa, al parecer, con la supervivencia general reducida en estos pacientes (Cordon-Cardo, *et al.*, 1992; Logothetis, *et al.*, 1992). Los estudios en que se han examinado p53 y Rb en pacientes con cáncer vesical invasor sugieren que tumores vesicales con alteraciones en ambos genes tienen un pronóstico más deficiente y menor supervivencia general cuando se le compara con tumores con p53 y eritrocitos sin alteración.

La evaluación de otros marcadores que pueden correlacionarse con el resultado en pacientes con cáncer vesical incluye la de la fracción de crecimiento del tumor (índice de proliferación) y la expresión de la molécula de adhesión celular (E-caderina) (Lipponen y Eskelinen, 1995; Okamura, *et al.*, 1990).

C. Selección del tratamiento

Es posible tratar a los pacientes con cánceres vesicales superficiales con TUR seguida por quimioterapia intravesical selectiva o inmunoterapia. Los pacientes con tumores iniciales de bajo grado están en bajo riesgo de progresión y puede tratárseles con TUR sola seguida de vigilancia o quimioterapia intravesical. En algunos pacientes con tumores recurrentes, de bajo grado, la fulguración de esos tumores con electrocauterio en el consultorio bajo anestesia local también representa una opción aceptable. Datos recientes sugieren que algunos tumores de bajo grado pueden observarse por lo menos por un periodo sin aumento significativo en el riesgo de progresión o metástasis (Soloway, *et al.*, 2003). Los pacientes con tumores T1, alto grado, múltiples, grandes, recurrentes o los relacionados con CIS en biopsias de vejiga están en riesgo alto de progresión y recurrencia y debe considerárseles candidatos para quimioterapia o inmunoterapia intravesical después de TUR completa y cuidadosa. Una segunda resección de la misma área puede requerirse para estadificar la enfermedad y determinar el tratamiento (Herr, *et al.*, 1999; Grimm, *et al.*, 2003). Las resecciones repetidas también pueden mejorar la respuesta al tratamiento intravesical (Herr, 2005). El tratamiento de tumores T1 es motivo de controversia; algunos médicos aconsejan cistectomía radical, sobre todo para lesiones de alto grado, que están relacionadas con un índice elevado de progresión. Sin embargo, es posible reducir los índices de progresión mediante inmunoterapia intravesical (Cookson y Sarosdy, 1992; Herr, *et al.*, 1989). La recurrencia de tumores de etapa T1 después de una prueba de tratamiento intravesical requiere tratamiento más agresivo, como cistectomía (Herr, 1991; Herr y Sogani, 2001).

Pacientes con tumores invasores pero aún localizados (T2, T3) son candidatos para tratamiento local más agresivo, incluida cistectomía parcial o radical, o una combinación de radiación y quimioterapia sistémica. La TUR radical sola puede ser una opción viable en pacientes seleccionado con tumor en etapa T2, sobre todo si no se encuentra tumor en la resección repetida porque pueden lograrse tasas de supervivencia a 10 años hasta de 83% (Herr, 2001). Sin embargo, este método debe usarse con precaución, porque hay un riesgo sustancial de dejar enfermedad residual (Solsona, *et al.*, 1998). El carcinoma ductal o acinar superficial *in situ* de la uretra prostática, sin invadir la membrana basal o el estroma prostático, puede tratarse con TUR y quimioterapia o inmunoterapia intravesical en lugar de cistectomía. Sin embargo, pacientes con afectación más extensa de la uretra prostática mediante TCC, o recurrencia después de tratamiento de conservación, requiere tratamiento más agresivo. Pacientes con tumores locales no resecables (T4B) son candidatos para quimioterapia sistémica, seguida por cirugía (o tal vez irradiación). Pacientes con metástasis local o distante deben recibir quimioterapia sistémica seguida del uso selectivo de irradiación o cirugía, dependiendo de la respuesta.

Tratamiento

A. Quimioterapia intravesical

Es posible instilar inmunoterápicos o antineoplásicos en la vejiga de manera directa con una sonda, con lo que se evita en la mayor parte de los casos la morbilidad del tratamiento sistémico. El tratamiento intravesical puede tener un objetivo profiláctico o terapéutico, para reducir la recurrencia en pacientes cuyos tumores se han resecado por completo. La quimioterapia intravesical se usa en dos escenarios. Cuando se instala de inmediato después de TUR, actúa de manera profiláctica para reducir la implantación de células tumorales (Solsona, *et al.*, 1999). También puede usarse de manera terapéutica para reducir el riesgo de recurrencia y progresión sobre todo para los tumores superficiales de bajo riesgo. Por tanto, la quimioterapia o inmunoterapia intravesical pueden aplicarse de dos maneras diferentes para lograr objetivos individuales (cuadro 20.3). Se ha obtenido experiencia considerable, pero resulta diferente la comparación entre distintos fármacos debido a la escasez de ensayos aleatorizados y de variaciones en la dosis, el tiempo de contacto, la población de pacientes y los intervalos entre tratamientos. La mayor parte de los fármacos se administran cada semana durante 6 semanas, excepto cuando se usan de manera profiláctica, donde se administra una sola dosis en cuanto se termina la TUR. El tratamiento de mantenimiento (el tratamiento intravesical mensual o bimestral) puede disminuir aún más los índices de recurrencia. Aunque la toxicidad local es más o menos común (sobre todo, síntomas de micción irritante), la toxicidad sistémica es rara debido a la absorción limitada de fármacos a través de la luz de la vejiga. Es posible evitar varias complicaciones sistémicas mediante la administración de quimioterapia intravesical en pacientes con hematuria macroscópica. Es posible mejorar la eficacia al aumentar el tiempo de contacto y la concentración del fármaco (es decir, al restringir la ingesta de líquidos antes de la administración, pidiendo al paciente que se recueste en diferentes posiciones durante el tratamiento, evitando la instilación de aire durante la administración del fármaco y pidiendo al paciente que evite orinar durante 1 o 2 horas después de eso). Los fármacos más comunes en Estados Unidos son mitomicina C, tiotepa y bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Los pacientes en quienes falla el tratamiento con un fármaco pueden responder a otro.

Cuadro 21.3. Administración de quimioterapia o inmunoterapia intravesical.

Uso	Calendario	Objetivo
Adyuvante	En TUR	Prevención de la implantación.
Profiláctico	Después de TUR completa	Prevención o demora de recurrencia o progresión.
Terapéutico	Después de TUR incompleta	Cura de enfermedad residual.

TUR, resección transuretral.

1. Mitomicina C: la mitomicina C es un antibiótico antitumoral, antibiótico, alcalinizante, que inhibe la síntesis de DNA. Con un peso molecular de 329, la absorción sistémica es mínima. La dosis usual es 40 mg en 40 cc de agua destilada o solución salina administrada una vez a la semana durante 6 semanas. La misma dosis se utiliza para una sola instilación profiláctica. Entre 39 y 78% de los pacientes con tumor residual experimentan respuesta completa a la mitomicina C intravesical (Kowalkowski y Lamm, 1988) y la recurrencia se reduce en 2 a 33% después de TUR completa (Herr, *et al.*, 1987). En 10 a 43% de los pacientes se observan efectos secundarios y constan en gran medida de síntomas de micción irritante, incluida polaquiuria, tenesmo vesical y disuria. Único para este fármaco es la aparición de un exantema en las palmas y los órganos genitales en casi 6% de los pacientes, pero este efecto puede aliviarse si los pacientes se lavan las manos y los órganos genitales en el momento de orinar después de la administración intravesical. Se ha demostrado que la instilación de mitomicina C en la vejiga de inmediato después de TUR reduce recurrencias y prolonga el intervalo sin recurrencia (Sylvester, *et al.*, 2004). Por tanto, ahora se considera un estándar de cuidado instilar una dosis de 40 mg de mitomicina C en la vejiga en cuanto se realiza la TUR para reducir el riesgo de recurrencia (Hall, *et al.*, 2007). La eficacia de la mitomicina C puede mejorarse mediante su administración en una solución más concentrada de 40 mg en 20 cc de agua destilada después de alcalinizar la orina y con ingesta reducida de líquidos (Au, *et al.*, 2001).

2. Tiotepa: se trata de un alcalinizante con peso molecular de 189. Aunque se han usado varias dosis, al parecer basta con 30 mg a la semana. Hasta 55% de los pacientes responden por completo. La mayor parte de las series muestra índices de recurrencia mucho menores en pacientes que toman tiotepa que en quienes toman placebo (Herr, *et al.*, 1987; Kowalkowski y Lamm, 1988). La cistitis es frecuente después de la instilación, pero suele ser leve y remitir de manera espontánea. La mielosupresión manifestada como leucopenia y trombocitopenia ocurre en hasta 9% de los pacientes debido a absorción sistémica. Debe obtenerse un hemograma completo en todos los pacientes antes de instilaciones sucesivas.

3. BCG: se trata de una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*. Existen muchas cepas diferentes de BCG, y las preparaciones marcadas varían en cantidad, patogenicidad, viabilidad e inmunogenicidad de organismos (Catalona y Ratliff, 1990). Se desconoce el mecanismo exacto por el que BCG ejerce su efecto antitumoral, pero es probable que esté mediado por elementos inmunológicos. La ulceración de la mucosa y la formación de granuloma suelen presentarse después de instilación intravesical. Los linfocitos T cooperadores activados pueden identificarse en los granulomas, y se ha reportado que puede detectarse interleucina-2 en la orina de los pacientes tratados (Haaf, *et al.*, 1986). Se ha mostrado que BCG es muy efectiva en los aspectos terapéutico y profiláctico. Al parecer, es el fármaco intravesical más eficaz para el tratamiento de CIS. Se registraron respuestas completas en 36 a 71% de los pacientes con carcinoma residual (Catalona y Ratliff, 1990; Herr, *et al.*, 1987). Las tasas de recurrencia se reducen de manera sustancial en pacientes tratados después de resección endoscópica (11 a 27% en comparación con 70% de recurrencia después de la sola resección endoscópica) (Catalona y Ratliff, 1990; Herr, *et al.*, 1985; Herr, *et al.*, 1987; Lamm, 1985). Se ha demostrado que BCG es superior a la quimioterapia intravesical para evitar la recurrencia en pacientes con cáncer vesical superficial de alto riesgo (Lamm, *et al.*, 1991). Aunque, al parecer, BCG es efectiva para demorar la progresión del cáncer vesical superficial de alto riesgo, 40 a 50% de estos pacientes experimentan progresión de la enfermedad con seguimiento extendido y muchos pacientes requieren, al final de cuentas, cistectomía (Cookson, *et al.*, 1997; Davis, *et al.*, 2002; Herr, *et al.*, 1995). El régimen de inducción que se recomienda con más frecuencia para BCG es cada semana durante 6 semanas seguido por un periodo de 6 semanas donde no se administra BCG. El tratamiento de mantenimiento debe considerar en pacientes de alto riesgo (Lamm, *et al.*, 2000). No queda claro el régimen óptimo para el tratamiento de mantenimiento. Los regímenes publicados incluyen tres instilaciones una vez a la semana en intervalos de 3 a 6 meses durante los 3 años que siguen a TUR. Sólo una pequeña proporción (16 a 32%) de los pacientes recibieron todos los tratamientos en estudios anteriores, lo que destaca la dificultad de administrar tratamiento de mantenimiento y sus efectos secundarios (Van der Meijden, *et al.*, 2003; Lamm, *et al.*, 2000). Al parecer, BCG de mantenimiento es más efectiva que la quimioterapia intravesical con mitomicina C para cáncer vesical superficial de riesgo intermedio y alto (Bohle, 2003). BCG es más efectiva que la quimioterapia para prevenir la progresión de cánceres superficiales (Sylvester, *et al.*, 2005). Los efectos secundarios de la administración intravesical de BCG son más o menos comunes, aunque varias complicaciones no lo son. La mayoría de los pacientes experimentan algún grado de polaquiuria y tenesmo vesical. La cistitis hemorrágica se presenta en casi 7% de los pacientes, y evidencia de infección distal se encuentra en <2%. A los pacientes con sistemas locales sistémicos leves o locales moderados debe tratárseles con isoniazida (300 mg al día) y piridoxina (vitamina B_6 50 mg/día), y debe reducirse la dosis de BCG. La isoniazida se continúa mientras los síntomas persisten y se detiene un día antes de la siguiente instilación.

Es necesario detener las instilaciones en los pacientes con síntomas sistémicos graves. Pacientes con fiebre elevada prolongada de >39.4ºC (>103°F), prostatitis granulomatosa sintomática o evidencia de infección sistémica requieren tratamiento con isoniazida y rifampicina (600 mg al día). A los pacientes con signos y síntomas de septicemia por BCG (como fiebre elevada, escalofríos, confusión, hipotensión, insuficiencia respiratoria, ictericia) debe tratárseles con isoniazida, rifampicina y etambutol (1200 mg). La adición de cicloserina (500 mg dos veces al día) o prednisolona (40 mg al día) aumenta las tasas de supervivencia (Lamm, 1992).

4. Nuevos fármacos y métodos intravesicales: el índice de recurrencia de tumor metacrónico es elevado en comparación con el de cánceres de bajo grado que se presentan en otros órganos (como nasofaringe, colon). La recurrencia de cáncer vesical superficial está relacionada con el estado y grado del cáncer, y con la cantidad de tumores, displasia relacionada y contenido de DNA. Los tumores recurrentes pueden deberse a nuevo crecimiento de cánceres ya resecados, crecimiento de nuevos cánceres en sitios remotos, o implantación y proliferación posterior de células liberadas en la vejiga en el momento del tratamiento endoscópico del tumor original. Varios investigadores han estudiado la eficacia del tratamiento de una sola dosis entregada en el momento de la TUR completa (Oosterlinck, *et al.*, 1993; Tolley, *et al.*, 1988). Se ha demostrado que este tratamiento reduce los índices de recurrencia, tal vez al reducir el riesgo de implantación de células tumorales en el momento de la resección del cáncer inicial. Los estudios de interferón-alfa y valrubicina (un derivado de la antraciclina) sugieren que esos fármacos, solos o tal vez en combinación con otros fármacos, pueden ser efectivos en pacientes en alto riesgo o en quienes no responden al tratamiento de primera línea (Belldegrun, *et al.*, 1998; Sarosdy, *et al.*, 1998; Steinberg, *et al.*, 2000). Estudios preliminares sugieren que BCG a dosis baja, en combinación con interferón, puede alcanzar el éxito al evitar la recurrencia hasta por 24 meses en 57% de los pacientes que son nuevos para BCG y en 42% de quienes han fallado en el tratamiento previo con BCG (O'Donnell, *et al.*, 2004). Otros fármacos que se han probado en el contexto del tratamiento intravesical de último recurso, después de la falla de BCG, ha sido gemcitabina, además de docetaxel. A la gemcitabina se le consideró prometedora en un estudio temprano de fase 1, pero no se ha mostrado eficacia similar en estudios posteriores en este entorno (Dalbagni, *et al.*, 2006). El docetaxel también mostró una buena respuesta en un estudio inicial de fase I pero seguimiento posterior reveló que la respuesta no era perdurable, a menos que se administraran dosis adicionales de inducción y mantenimiento (Barlow, *et al.*, 2009).

B. Cirugía

1. TUR: TUR es la forma inicial de tratamiento para todos los cánceres vesicales. Permite un estimado con exactitud razonable de la etapa y el grado del tumor y la necesidad de tratamiento adicional. A los pacientes con tumores únicos, de bajo grado, sin invasión, puede tratárseles con TUR sola; a quienes tienen enfermedad superficial pero características de alto riesgo debe tratárseles con TUR seguida del uso selectivo de tratamiento intravesical, como ya se describió. La TUR sola se ha usado en raras ocasiones en el tratamiento de pacientes con cáncer vesical invasivo debido a la elevada probabilidad de recurrencia y progresión. Este método se ha usado de manera poco frecuente en pacientes seleccionados de manera cuidadosa con trastornos médicos comórbidos y sin enfermedad residual o con enfermedad mínima sólo en la reestadificación mediante TUR del tumor vesical (Herr, *et al.*, 1987; Solsona, *et al.*, 1998). El seguimiento cuidadoso de pacientes con cánceres vesicales superficiales es obligatorio porque la enfermedad recurre en 30 a 80% de los pacientes, dependiendo del grado del cáncer, la etapa del tumor y la cantidad de tumores. El estado de la enfermedad en 3 meses después de la resección inicial es un predictor importante del riesgo de recurrencia y progresión posterior (Holmang y Johansson, 2002; Solsona, *et al.*, 2000). En el caso de pacientes que se presentaron al principio con lesiones solitarias de bajo grado y que están libres de recurrencia en 3 meses, se sugiere repetir la cistoscopia en un año. Los pacientes que se presentaron al principio con lesiones múltiples o de alto grado (o ambas) y quienes tienen recurrencias en 3 meses requieren una vigilancia más cuidadosa. En estos pacientes, es necesaria la cistoscopia a intervalos de 3 meses. Aunque se sugiere la cistoscopia periódica para todos los pacientes con antecedentes de cáncer vesical, el riesgo de recurrencia disminuye a medida que aumenta el intervalo libre de tumores. Después de 5 años sin recurrencia, el riesgo de recurrencia se ha estimado en 22%; el índice es de 2% por 10 años (Morris, *et al.*, 1995).

2. Cistectomía parcial: los pacientes con tumores solitarios, infiltrantes (T1 a T3) localizados a lo largo de la pared lateral posterior o el domo de la vejiga son candidatos para cistectomía parcial, al igual que los pacientes con cánceres en un divertículo. La enfermedad remota desde el tumor primario debe excluirse antes del procedimiento mediante biopsias aleatorias de la vejiga. Para reducir al máximo la implantación del tumor producto de la contaminación de la lesión con células cancerosas en el momento de la cirugía, puede usarse irradiación de curso corto, dosis limitada (1 000 a 1 600 cGy), y puede instilarse un antineoplásico intravesical antes del procedimiento (Ojeda y Johnson, 1983). Aunque los índices de supervivencia en pacientes bien seleccionados pueden acercarse a los de pacientes con tumores en etapa similar tratados mediante cistectomía radical, las recurrencias locales son comunes (Sweeney, *et al.*, 1992; Whitmore, 1983). Los pacientes con CIS concomitante y los que tienen metástasis a ganglios linfáticos no responden bien a la cistectomía parcial (Holzbeierlein, *et al.*, 2004). Dadas las técnicas actuales de cirugía de reemplazo de vejiga, la cistectomía parcial es muy poco indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer vesical invasivo.

3. Cistectomía radical: cistectomía radical es la extirpación de los órganos pélvicos anteriores: en hombres, la vejiga con su grasa circundante y sus anexos peritoneales, la próstata y las vesículas seminales; en mujeres, la vejiga y grasa circundante y anexos peritoneales, cuello uterino, útero, bóveda vaginal anterior, uretra y ovarios. Este sigue siendo el tratamiento de referencia para pacientes con cáncer vesical que invade músculo. Sin embargo, en pacientes femeninos seleccionados, la bóveda vaginal y la uretra pueden salvarse junto con el útero, las trompas de Falopio y los ovarios, sobre todo en quienes se encuentran en un periodo premenopáusico. La conservación de la uretra permite la construcción de una neovejiga que puede unirse mediante anastomosis al remanente uretral. La supervivencia libre de enfermedad 5 años después de la cirugía está basada en la etapa del tumor: 88% para pacientes con tumores en PT0, PTa o PTIS; 80% para pacientes con PT1; 81% para pacientes con PT2; 68%, para pacientes con PT3a y 47% con PT3b; y 44% para pacientes con PT4a (Stein, *et al.*, 2001). Las recurrencias después de la cirugía pueden presentarse dentro de los primeros 3 años. Los índices de recurrencia pélvica local son bajos (7 a 10%); la mayoría de los pacientes con falla en el tratamiento tienen recurrencia de cáncer distante.

El riesgo de ocurrencia o recurrencia de tumor uretral en hombres sometidos a cistectomía radical es 6.1 a 10.6%. Los factores para la afectación de tumor uretral en hombres incluyen infiltración del estroma prostático o la uretra prostática con cáncer o CIS. Pacientes con estos factores de riesgo son candidatos para uretrectomía en el momento de la cistectomía radical o como procedimiento separado (Zabbo y Montie, 1984). Aunque la enfermedad uretral es un factor de riesgo para recurrencia uretral, evidencia reciente sugiere que puede omitirse la uretrectomía y que puede realizarse de manera segura la derivación urinaria ortotópica en hombres con solo afectación uretral proximal prostática y un margen uretral negativo en la cistectomía radical (Iselin, *et al.*, 1997).

Antes, la uretrectomía se realizaba de manera rutinaria en todas las mujeres sometidas a cistectomía radical. Sin embargo, la experiencia clínica reciente sugiere que el reemplazo de vejiga es un procedimiento aceptable tanto en mujeres como en hombres. Las mujeres con cáncer vesical que tienen un margen uretral afectado en el momento de la cistectomía y cuyo tumor no está localizado en el cuello son candidatas para este procedimiento. Casi 66% de las mujeres sometidas a cistectomía radical para el tratamiento de cáncer vesical cae en este grupo (Stein, *et al.*, 1995; Stein, *et al.*, 1998; Stenzl, *et al.*, 1995).

En estas mujeres, aún pueden conservarse el útero, una parte sustancial de la bóveda vaginal, las trompas de Falopio y los ovarios. Una disección bilateral de ganglios linfáticos pélvicos suele realizarse de manera simultánea con cistectomía radical. Las metástasis de ganglios linfáticos se identifican en 20 a 35% de los pacientes (Stein, *et al.*, 2001), una incidencia que refleja la incapacidad de cualquier modo de imagenología para identificar de manera consistente metástasis en ganglios linfáticos de volumen pequeño antes del procedimiento quirúrgico. Los pacientes con metástasis a ganglios linfáticos tienen un pronóstico muy malo. Sin embargo, algunos pacientes (10 a 33%) con enfermedad limitada a ganglios linfáticos regionales pueden curarse mediante cistectomía radical y linfadenectomía (Lerner, *et al.*, 1993; Stein, *et al.*, 2001; Vieweg, *et al.*, 1999). Aun pacientes con ganglios negativos a patología obtienen beneficios aparentes de una linfadenectomía extensa (Konety, 2003). Los pacientes con menos de cinco ganglios linfáticos positivos y enfermedad confinada a órganos en el tumor primario tienden a tener un mejor pronóstico que pacientes con enfermedad más extendida. Estos pacientes también pueden obtener beneficios de quimioterapia adyuvante (consúltese la sección Quimioterapia).

La derivación urinaria puede completarse mediante el uso de diversas técnicas. Se han desarrollado métodos que permiten la construcción de depósitos que son continentes y no requieren que el paciente porte un dispositivo externo para la recolección de orina (consúltese el capítulo 25).

C. Radioterapia

La irradiación con haz externo (5 000 a 7 000 cGy), repartida en fracciones en un periodo de 5 a 8 semanas, es una opción a la cistectomía radical en pacientes bien seleccionados con cánceres vesicales con infiltración profunda. Por lo general, el tratamiento es bien tolerado, pero casi 15% de los pacientes pueden tener complicaciones intestinales, vesicales o rectales significativas. Los índices de supervivencia a cinco años para la enfermedad en etapas T2 y T3 van de 18 a 41% (Goffinet, *et al.*, 1975; Quilty y Duncan, 1986; Woon, *et al.*, 1985). Por desgracia, la recurrencia local es común, y ocurre en casi 33 a 68% de los pacientes. Por tanto, la radiación como monoterapia sólo suele ofrecerse a los pacientes que son malos candidatos debido a edad avanzada o problemas médicos comórbidos significativos.

D. Quimioterapia

Casi 15% de los pacientes que se presentan con cáncer vesical tienen metástasis regional o distante; de 30 a 40% de los pacientes con enfermedad invasiva desarrollan metástasis distantes a pesar de cistectomía radical o radioterapia definitiva. Sin tratamiento, la supervivencia está limitada. Resultados tempranos con antineoplásicos únicos y, más adelante, combinaciones de fármacos han mostrado que una cantidad significativa de pacientes con cáncer vesical metastático responden de manera parcial o completa (Scher y Sternberg, 1985). El fármaco único más activo es el cisplatino, que, cuando se usa solo, produce respuestas en casi 30% de los pacientes (Yagoda, 1983). Otros fármacos efectivos son metotrexato, doxorrubicina, vinblastina, ciclofosfamida, gemcitabina y 5-fluorouracilo. Los índices de respuesta mejoran cuando se combinan fármacos activos. El régimen de metotrexato, vinblastina, doxorrubicina y cisplatino (MVAC) ha sido el de uso más común para pacientes con cáncer vesical avanzado (Sternberg, *et al.*, 1988; Tannock, *et al.*, 1989). De 13 a 35% de los pacientes que reciben estos regímenes logran una respuesta completa. Sin embargo, la mediana de tiempo de supervivencia es de casi un año, y el índice de supervivencia sostenido es de 20 a 25%. El tratamiento con MVAC está relacionado con toxicidad sustancial, incluido un índice de muerte por toxicidad de 3 a 4%.

Otros fármacos más recientes que muestran actividad en esta enfermedad son ifosfamida, gemcitabina, paclitaxel y nitrato de galio (Fagbemi y Stadler, 1998). En un estudio se encontró supervivencia general, tiempo para la falla del tratamiento e índice de respuesta similares para pacientes tratados con MVAC o con la combinación de gemcitabina y cisplatino (Von der Maase, *et al.*, 2000). La ventaja de esta combinación sobre MVAC es toxicidad menor y mejor tolerancia.

E. Tratamiento de combinación

Una vez que se vuelve evidente que los pacientes con cáncer vesical metastásico pueden obtener beneficios de la quimioterapia de combinación, los investigadores empezaron a tratar de manera similar a pacientes con cáncer con invasión local (T2 a T4), pero no metastásico. La quimioterapia también puede darse antes de una cistectomía radical planeada (neoadyuvante) en un intento por reducir los índices de recurrencia y, en casos seleccionados, permitir la preservación de la vejiga. De 22 a 43% de los pacientes logran una respuesta completa a la quimioterapia sola (Scher, *et al.*, 1988; Scher, 1990). Sin embargo, aún está indicado el tratamiento adicional porque se encuentra que una cantidad sustancial de pacientes que se creían libres de tumores después de la quimioterapia sola tienen enfermedad infiltrante en el momento del procedimiento quirúrgico (Scher, *et al.*, 1989). Los resultados de un ensayo aleatorizado reciente sugieren que la quimioterapia neoadyuvante seguida por cirugía mejora la duración de la supervivencia cuando se le compara con la cirugía sola para pacientes con enfermedad invasiva. Es más probable que los pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante carezcan de tumor residual en la vejiga en la cistectomía y que esto proporcione mejor supervivencia a largo plazo (Grossman, *et al.*, 2003). Como opción, puede ofrecerse quimioterapia adyuvante a pacientes seleccionados después de cistectomía radical, debido a mayor riesgo de recurrencia por la presencia de enfermedad con avance local (P3, P4 o N_+) (Freiha, *et al.*, 1996; Logothetis, *et al.*, 1988; Scher, 1990; Skinner, *et al.*, 1991; Stockle, *et al.*, 1992; Stockle, *et al.*, 1995). Estos estudios sugieren que los pacientes a los que se les trata al principio con cistectomía radical y a quienes presentan mayor riesgo de recidiva sistémica debido a la presencia de metástasis en ganglios linfáticos o cáncer con avance regional son candidatos para quimioterapia adyuvante.

Debido a los índices elevados de falla local y sistémica después de irradiación definitiva, varios investigadores han explorado la posibilidad de combinar irradiación con quimioterapia sistémica para reducir los índices de recurrencia, mejorar la supervivencia del paciente y permitir la preservación de la vejiga. Los ensayos de quimioterapia con un solo fármaco e irradiación han mostrado mejores índices de respuesta local que los encontrados en una serie histórica de irradiación sola (Jakse, *et al.*, 1985; Pearson y Raghaven, 1985; Shipley, *et al.*, 1984).

En épocas más recientes, los investigadores han tratado a pacientes con cáncer vesical invasivo mediante TUR completa seguida por quimioterapia y radiación concomitantes (Cervek, *et al.*, 1998; Chauvet, *et al.*, 1996; Given, *et al.*, 1995; Kachnic, *et al.*, 1997; Serretta, *et al.*, 1998; Shipley, *et al.*, 1997; Tester, *et al.*, 1996; Zietman, *et al.*, 1997; Zeitman, *et al.*, 2001). Cisplatino y gemcitabina han sido los antineoplásicos con la mejor actividad radiosensibilizante en estos regímenes (Oh, *et al.*, 2009). La cistectomía temprana se ofrece a quienes no toleran quimioterapia, radiación, o ambas, debido a toxicidad y a quienes tienen cánceres que no responden a ese tratamiento. Los índices de respuesta completa a la quimiorradiación pueden ser hasta de 50 a 70%, al principio, con índices de supervivencia general a 5 años de 50 a 60%. Sin embargo, la recurrencia local es común y es mayor de 50% en muchos de estos estudios. Los estudios con una mediana de seguimiento más larga de casi 7 años sugieren que la ocurrencia de falla tardía con recurrencia de enfermedad superficial puede ser de casi 26% (Zeitman, *et al.*, 2001). Sin embargo, es más probable que los pacientes que desarrollan recurrencia de enfermedad superficial (con más frecuencia CIS) requieran cistectomía de último recurso, y sólo 34% siguen vivos cuando se preserva la vejiga a los 8 años en comparación con 61% de quienes no tienen esa recurrencia de enfermedad. Debido a recurrencias locales con invasión, sólo 18 a 44% de los pacientes pueden estar vivos con una vejiga intacta 5 años después de la quimiorradiación. La etapa de enfermedad local y lo completo de la TUR inicial predicen respuesta y supervivencia mientras que la administración de un tratamiento de radiación no lo hace por sí mismo (Rodel, *et al.*, 2002). Algunos predictores de un mal resultado después de quimiorradiación combinada para cáncer vesical con invasión son hidronefrosis en la presentación, etapa clínica avanzada de tumor, incapacidad para completar todo el protocolo de tratamiento y estado de desempeño deficiente. En un estudio reciente se ha sugerido que la quimiorradiación también puede ser inapropiada para pacientes con tumores vesicales positivos a p53 (Herr, *et al.*, 1999). La quimioterapia y la radiación combinadas también se han usado con éxito para tratar tumores con invasión superficial de alto grado (T1) (Akcetin, *et al.*, 2005).

La quimioterapia adyuvante sistémica para cáncer vesical con invasión local, pero no metastásico, no debe considerarse un tratamiento estándar. La durabilidad de la respuesta, los índices de supervivencia finales y los candidatos óptimos para los regímenes de tratamiento descritos sólo se determinan después de completados los estudios aleatorizados.

CÁNCERES URETERALES Y DE LA PELVIS RENAL

Incidencia

Los carcinomas de la pelvis renal y el uréter son raros, y representan sólo 4% de todos los cánceres uroteliales. La relación de carcinomas vesical-pélvico renal-ureteral es de casi 51:3:1 (Williams y Mitchell, 1973). La edad media para el diagnóstico es 65 años, la relación de hombres a mujeres es de 2 a 4:1 (Babaian y Johnson, 1980). El cáncer urotelial a menudo se presenta como una anormalidad urotelial muy extendida: los pacientes con un solo carcinoma de vías superiores están en riesgo de desarrollar carcinomas vesicales (30 a 50%) y carcinoma de vías superiores contralaterales (2 a 4%). Por el contrario, pacientes con cáncer vesical primario están en bajo riesgo (<2%) de desarrollar cánceres de vías urinarias superiores (Oldbring, *et al.*, 1989). Sin embargo, pacientes con cánceres vesicales múltiples, recurrentes e *in situ* tratados con éxito mediante TUR y BCG presentan un riesgo sustancial de por vida de desarrollar cánceres de vías superiores (Herr, 1998). Los riesgos acumulados de estos cánceres se han estimado en 10% a 5 años de seguimiento, 26% en 5 a 10 años, y 34% en >10 años.

Etiología

Al igual que con el carcinoma vesical, el tabaquismo y la exposición a ciertas tintas y solventes industriales están relacionados con un mayor riesgo de TCC de las vías urinarias superiores. Sin embargo, estos tumores también ocurren con mayor frecuencia en pacientes con largos antecedentes de ingesta excesiva de analgésicos, quienes tienen nefropatía de los Balcanes, y quienes han sido expuestos a torotrasto, un fármaco de contraste usado antes para pielografía retrógrada. Es más probable que los pacientes con carcinomas relacionados con abuso de analgésicos sean mujeres, tengan enfermedad de etapa más elevada y sean más jóvenes que otras (Mahoney, *et al.*, 1977). Todos los constituyentes importantes de los compuestos analgésicos consumidos (acetaminofén, ácido acetilsalicílico, cafeína y fenacetina) pueden estar relacionados con mayor riesgo de cáncer de vías urinarias superiores (Jensen, *et al.*, 1989; Ross, *et al.*, 1989). La nefropatía de los Balcanes es una enfermedad inflamatoria intestinal de los riñones que afecta a yugoslavos, rumanos, búlgaros y griegos (Markovic, 1972); los carcinomas de las vías superiores relacionados suelen ser superficiales y es más probable que resulten bilaterales. El mecanismo exacto de inducción tumoral en estos pacientes sigue siendo desconocido.

Patología

El recubrimiento de la mucosa de la pelvis renal y el uréter es similar al de la vejiga urinaria, y está compuesta por epitelio de células de transición. Por tanto, la mayor parte de los cánceres pélvicos renales y ureterales (90 y 97%, respectivamente) son TCC. La graduación es similar al de carcinomas vesicales. Los papilomas representan de 15 a 20% de los casos (Grabstald, *et al.*, 1971). Están aislados en más de 50% de los pacientes y son múltiples en el resto; casi 25% de los pacientes con papilomas aislados y 50% de los pacientes con papilomas múltiples desarrollan carcinomas con el tiempo. Entre los pacientes con carcinomas de uréter, la multicentricidad se acerca a 50%. Hay una relación entre el grado de tumor y la probabilidad de anormalidades uroteliales en otros lugares: Los cánceres de bajo grado están relacionados con una baja incidencia de atipia urotelial o CIS en sitios remotos; sin embargo, estas anormalidades son comunes con neoplasias de alto grado (McCarron, *et al.*, 1982). La mayor parte de los TCC de vías urinarias superiores se localizan en el momento del diagnóstico; los sitios metastáticos más comunes incluyen ganglios linfáticos regionales, hueso y pulmón.

Los carcinomas epidermoides representan casi 10% de cánceres pélvicos renales y son muy raros en el uréter. Casi todos los carcinomas suelen ser sésiles e infiltrantes en el momento del diagnóstico. A estos tumores suele identificárseles en pacientes con antecedentes de inflamación crónica debida a infección o litiasis. Los adenocarcinomas son tumores muy raros de las vías urinarias superiores y, como los carcinomas epidermoides, tienden a estar muy avanzados en el momento del diagnóstico.

Los tumores mesodérmicos de la pelvis renal y el uréter son muy raros. Entre los tumores benignos se incluyen pólipos fibroepiteliales (los más comunes), leiomiomas y angiomas. Los pólipos fibroepiteliales ocurren con mayor frecuencia en adultos jóvenes y están caracterizados en las radiografías por un defecto de llenado largo, delgado y polipoide dentro del sistema colector. Los tumores mesodérmicos malignos más comunes son los leiomiosarcomas. El uréter y la pelvis renal pueden estar invadidos por cánceres de estructuras contiguas, como carcinomas renales primarios, ováricos o cervicales. Las metástasis verdaderas en el uréter son raras. Los tumores metastásicos más comunes son los de estómago, próstata, riñón y mama, además de linfomas.

Estadificación y antecedentes naturales

La estadificación de los carcinomas pélvicos renales y ureterales (cuadro 21.4) se basa en una evaluación exacta del grado de infiltración del tumor y es paralelo al sistema de estadificación desarrollado para el cáncer vesical (Grabstald, *et al.*, 1971; American Joint Committee on Cancer, 1997). El estado y el grado del tumor se correlacionan con la supervivencia (Reitelman, *et al.*, 1987). Los cánceres de bajo grado y etapa baja de la pelvis renal y el uréter están relacionados con índices de supervivencia entre 60 y 90%, comparados con 0 y 33% para tumores de grado más alto o los que han penetrado a fondo en la pared pélvica renal o uretral, o que la han atravesado (Hall, *et al.*, 1998). Las últimas cifras reflejan una elevada probabilidad de metástasis regional o distante (40 y 75% en pacientes con cánceres en etapas T2 a T4, respectivamente). Los cánceres de vías urinarias superiores están relacionados con un elevado índice de cáncer vesical recurrente, y hasta 40% de los pacientes experimentan tumores vesicales recurrentes (Bagley y Grasso, 2010).

Cuadro 21.4. Estadificación de carcinoma ureteral y pélvico renal.

	TNM[†]
Confinado a la mucosa.	Ta, Tis
Invasión de lámina propia.	T1
Invasión de capa muscular.	T2
Extensión a través de la capa muscular en grasa o parénquima renal.	T3
Extendido a órganos adyacentes.	T4
Metástasis en ganglios linfáticos.	N+
Metástasis.	M+

[†] Tumor, ganglio, metástasis.

Extraído de American Joint Committee on Cancer, 1997.

Datos clínicos

A. Síntomas y signos

Se observa hematuria macroscópica en 70 a 90% de los pacientes. El dolor en la fosa renal, presente en 8 a 50%, es el resultado de obstrucción ureteral debida a coágulos sanguíneos o fragmentos de tumor, obstrucción pélvica renal o ureteral por el propio tumor o invasión regional por el tumor. Los síntomas de micción irritante están presentes en 5 a 10% de los pacientes. Los síntomas constitucionales de anorexia, pérdida de peso y letargo son poco comunes y suelen estar relacionados con enfermedad metastásica. Una masa en el flanco debida a hidronefrosis o un tumor grande se detecta en 10 a 20% (Geerdsen, 1979), y también puede despertarse dolor a la palpación en la fosa nasal. Es posible identificar adenopatía supraclavicular o inguinal, o hepatomegalia en un pequeño porcentaje de pacientes con enfermedad metastásica.

B. Datos de laboratorio

La hematuria se identifica en la mayoría de los pacientes pero puede ser intermitente. En unos cuantos pacientes se observan niveles elevados de función hepática debidos a metástasis en el hígado. Pueden identificarse piuria y bacteriuria en pacientes con información concomitante de las vías urinarias a partir de obstrucción y estasis urinario.

Al igual que con los cánceres vesicales, los de las vías urinarias superiores pueden identificarse al examinar células exfoliadas en el sedimento urinario. Además, pueden obtenerse muestras de manera directa con una sonda ureteral o al pasar un pequeño cepillo por la luz de una sonda de extremo abierto (Dodd, *et al.*, 1997; Gill, *et al.*, 1973). La detección depende del grado del tumor y la adecuación de la muestra obtenida: 20 a 30% de los cánceres de bajo grado pueden detectarse mediante análisis citológicos, en comparación con >60% de lesiones de grado más alto (McCarron, *et al.*, 1983); el uso de burbujeo o un cepillo ureteral aumenta la exactitud del diagnóstico. La utilidad de los marcadores de micción más recientes, como UroVysion, han mostrado mejor sensibilidad y especificidad en relación con la citología de lavados de las vías superiores para el diagnóstico de tumores de pelvis renal y uretéricos (Akkad, *et al.*, 2007).

C. Imagenología

Los datos en urografías intravenosas o mediante CT en pacientes con cánceres de las vías urinarias superiores suelen ser anormales. Las anormalidades más comunes identificadas son defecto de llenado intraluminal, falta de visualización unilateral del sistema colector e hidronefrosis (Almgard, *et al.*, 1973;

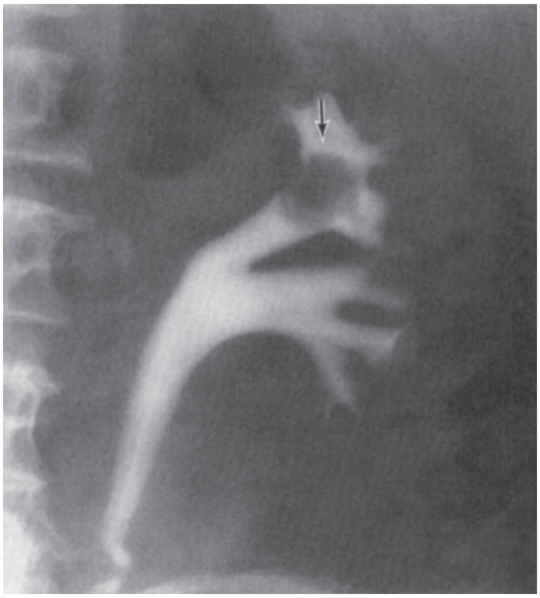


Figura 21.5. Defecto de llenado que representa un carcinoma de células de transición (*flecha*) en una pielografía retrógrada.

Williams y Mitchell, 1973). Los tumores ureterales y pélvicos renales deben diferenciarse de cálculos que no son opacos, coágulos sanguíneos, necrosis papilar y lesiones inflamatorias como ureteritis quística, infecciones micóticas o tuberculosis. La urografía suele ser indeterminada, lo que requiere pielografía retrógrada para la visualización más exacta de las anormalidades del sistema colector y la recolección simultánea de muestras citológicas. La urografía por CT se está usando cada vez con más frecuencia como prueba de elección para evaluar las vías superiores. Durante la pielografía retrógrada, el material de contraste se inyecta en el orificio ureteral con una sonda con punta de pera. Los defectos de llenado intraluminal pueden identificarse entonces en el uréter o la pelvis renal (figura 21.5). A menudo, los tumores ureterales se caracterizan por dilatación del uréter en sentido distal a la lesión, creando el aspecto de un "cáliz". Los cálculos ureterales no opacos aparecen como un estrechamiento del uréter distal al cálculo. Una sonda ureteral pasada hacia arriba del uréter puede enrollarse en sentido distal a un tumor ureteral (signo de Bergman) (Bergman, *et al.*, 1961). Con frecuencia, ecografía, CT y MRI permiten identificar anormalidades en el tejido blando de la pelvis renal pero no son útiles para identificar defectos de llenado ureteral de manera directa, aunque pueden mostrar hidronefrosis (figura 21.6). Las tres técnicas de imagenología diferencian coágulos sanguíneos y tumores de cálculos no opacos. Además, CT y MRI permiten la exploración simultánea de estructuras abdominales y retroperitoneales en busca de signos de metástasis regional (ganglios linfáticos) o más distante.

D. Ureteropieloscopia

El uso de ureteropieloscopios rígidos y flexibles ha permitido la visualización directa de anormalidades de las vías urinarias superiores. Estos instrumentos se pasan de manera transuretral a través del orificio ureteral; además, pueden pasarse (al igual que los nefroscopios, de construcción similar pero más largos) por vía percutánea hacia los cálices renales y la pelvis, de manera directa. El último instrumento conlleva la posibilidad teórica de fuga de material de tumor a lo largo de la vía percutánea. Las indicaciones para el ureteroscopio son evaluación de defectos de llenado dentro de la vía urinaria superior y después de resultados positivos en estudio citológico o después de notar hematuria macroscópica unilateral en ausencia de defecto de llenado. La ureteroscopia también se realiza como un procedimiento de vigilancia en pacientes sometidos a cirugía conservadora para eliminación de tumor ureteral o pélvico renal. La visualización, biopsia y, en ocasiones, resección, fulguración o vaporización con láser de todo el tumor es posible por endoscopia. La realización de una ureteroscopia con biopsia para establecer el diagnóstico en un paciente con citología de orina

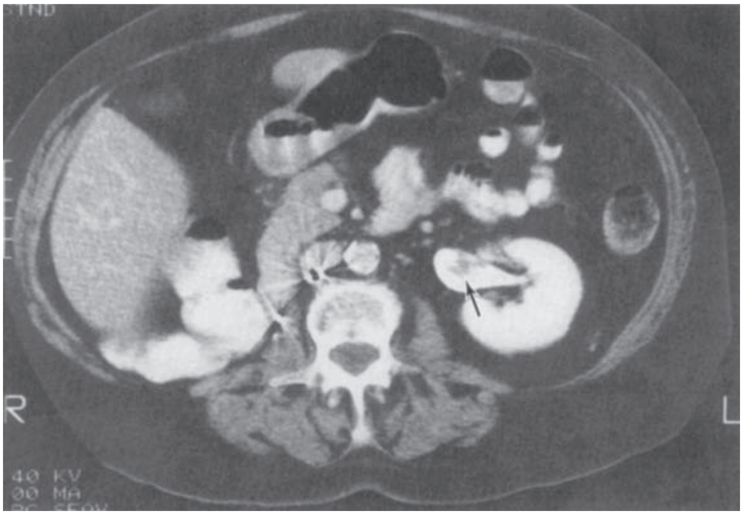


Figura 21.6. Tomografía computarizada que muestra la presencia de tumor pélvico renal (*flecha*).

positiva y un defecto de llenado de las vías superiores no siempre es necesaria porque se presume que estos pacientes tienen TCC de vías superiores, y puede tomarse en consideración la nefroureterectomía. Sin embargo, cualquier demora que pueda seguir a la primera realización de una ureteroscopia con biopsia no pone en peligro, al parecer, la supervivencia posterior del paciente (Boorjian, *et al.*, 2005). La visualización ureteroscópica con biopsia es exacta y puede identificar cáncer en la mayoría de los pacientes. Un diagnóstico de cáncer puede obtenerse > 90% de las veces con determinación posible de grado en > 80% de los casos (Keeley, *et al.*, 1997). Es más difícil obtener lámina propia o músculo en las muestras ureteroscópicas de biopsia con copa, lo que limita la evaluación de la etapa de la enfermedad. En 78% de los casos se observa correlación entre el grado determinado mediante la biopsia del tumor y el de la muestra de nefroureterectomía. Las biopsias tienden a subestimar el grado del tumor en 22% de los pacientes y la etapa en 45% de los tumores Ta (Guarnizo, *et al.*, 2000). Varias biopsias, y biopsia de tumores en el uréter proximal tienden a ser más confiables para determinar con exactitud la etapa y el grado de los tumores ureterales (Guarnizo, *et al.*, 2000).

Tratamiento

El tratamiento de tumores pélvicos renales y ureterales debe basarse sobre todo en grado, etapa, posición y multiplicidad. Deben evaluarse la función y la anatomía renal. El tratamiento estándar para ambos tipos de tumor ha sido la nefroureterectomía con escisión de un manguillo de la vejiga debido a la posibilidad de enfermedad multifocal dentro del sistema colector ipsilateral. Este procedimiento puede realizarse mediante el uso de un método abierto o laparoscópico (Jarrett, *et al.*, 2001; Landman, *et al*, 2002). Cuando se realiza la operación para cánceres ureterales proximales o pélvicos renales, necesita extirparse todo el uréter distal con un pequeño manguillo de vejiga para evitar recurrencia dentro de este segmento (Reitelman, *et al.*, 1987; Strong, *et al.*, 1976). Los tumores del uréter distal pueden tratarse con ureterectomía distal y reimplantación ureteral en la vejiga, si no se han observado defectos proximales que sugieren cáncer (Babaian y Johnson, 1980).

No están bien definidas las indicaciones para cirugía más conservadora, incluida escisión abierta o endoscópica. Las indicaciones absolutas para procedimientos con preservación renal son tumor dentro del sistema colector de un solo riñón y tumores uroteliales bilaterales de las vías urinarias superiores o en pacientes con dos riñones pero función renal marginal. En pacientes con dos riñones funcionales, la escisión endoscópica sola debe considerarse en el caso de tumores de bajo grado y sin invasión. Debe tenerse en cuenta que la exploración endoscópica puede fallar en la detección adecuada del grado de infiltración y, por tanto, puede llevar a la subestadificación de algunos tumores. La experiencia limitada con la resección endoscópica, fulguración o vaporización sugiere que el procedimiento es seguro en pacientes seleccionados de manera apropiada (Blute, *et al.*, 1989). Sin embargo, se han observado recurrencias en 15 a 80% de los pacientes tratados con escisión abierta o endoscópica (Blute, *et al.*, 1989; Keeley, *et al.*, 1997; Maier, *et al.*, 1990; Orihuela y Smith, 1988; Stoller, *et al.*, 1997). La recurrencia puede evitarse al tratar con instilación de inmunoterápicos o antineoplásicos como BCG o mitomicina C (Keeley y Bagley, 1997; Orihuela y Smith, 1988; Studer, *et al.*, 1989). Estos fármacos pueden irrigarse en las vías urinarias superiores mediante sondas ureterales solas o en doble J (Patel y Fuchs, 1998). Si se trata a los pacientes de manera conservadora, se ha sugerido que el seguimiento de rutina debe incluir vigilancia endoscópica regular porque la imagenología sola puede ser inadecuada para la detección de recurrencia (Chen, *et al.*, 2000).

La radioterapia juega un papel limitado en los cánceres de vías urinarias superiores. Aunque es motivo de controversia, algunos investigadores creen que la irradiación posquirúrgica reduce los índices de recurrencia y mejora la supervivencia en pacientes con cánceres con infiltración profunda. Los pacientes con cánceres metastásicos, de células de transición de las vías urinarias superiores deben recibir regímenes de quimioterapia basados en cisplatino, como se describió en el caso de pacientes con cánceres vesicales metastásicos. Hay evidencia reciente que sugiere que la quimioterapia neoadyuvante en quienes tienen tumores invasivos de las vías superiores puede ser mejor tolerada y producir índices de respuesta más elevados porque se administra en el entorno de una función renal más normal (Lane, *et al.*, 2010). Al parecer, la quimioterapia no mejora la supervivencia de manera significativa en pacientes con neoplasias de las vías urinarias superiores.

BIBLIOGRAFÍA

Carcinomas vesicales

Abenoza P *et al.*: Primary adenocarcinoma of urinary bladder. Urology 1987; 29:2.

Akcetin Z *et al.*: Radiochemotherapy after transurethral resection is an effective treatment method in T1G3 bladder cancer. Anticancer Res 2005; 25:1623.

American Joint Committee on Cancer: Cancer Staging Manual. Lippincott, 1997.

Au J et al: Methods to Improve Efficacy of Intravesical Mitomycin C: Results of a Randomized Phase III Trial. J Natl Cancer Inst 2001; 93:597.

Barlow L *et al.*: A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacille Calmette-Guérin therapy. BJU Int 2009; 104:1098

Belldegrun A *et al.*: Superficial bladder cancer: The role of interferon-alpha. J Urol 1998; 159:1793.

Berger GL *et al.*: Lack of value of routine preoperative bone and liver scans in cystectomy candidates. J Urol 1981; 125:637.

Bernstein SA *et al.*: Primary signet-ring cell carcinoma of urinary bladder. Urology 1988; 31:432.

Block CE *et al.*: Cutaneous metastases from transitional cell carcinoma of the bladder. Urology 2006; 67:846.

Bochner BH *et al.*: Relationship of tumor angiogenesis and nuclear p53 accumulation in invasive bladder cancer. Clin Cancer Res 1997; 3:1615.

Bohle A *et al.*: Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: A formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol 2003; 169:90.

Catalona WJ, Ratliff TL: Bacillus Calmette-Guérin and superficial bladder cancer. Surg Annu 1990; 22:363.

Cervek J *et al.*: Invasive bladder cancer: Our experience with bladder sparing approach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41:273.

Chauvet B *et al.*: Concurrent cisplatin and radiotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer who are not candidates for radical cystectomy. J Urol 1996; 156:1258.

Choong NW *et al.*: Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. Cancer 2005; 103:1172.

Cookson MS, Sarosdy M: Management of stage T1 bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. J Urol 1992; 148:797.

Cookson MS *et al.*: The treated natural history of high-risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. J Urol 1997; 158:62.

Cordon-Cardo C *et al.*: Altered expression of the retinoblastoma gene product: Prognostic indicator in bladder cancer. J Natl Cancer Inst 1992; 84:1251.

Dalbagni G *et al.*: Genetic alterations in tp53 in recurrent urothelial cancer: A longitudinal study. Clin Cancer Res 2001; 7:2797.

Dalbagni G *et al.*: Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacilli Calmette-Guérin refractory transitional cell carcinoma of the bladder. J Clin Oncol 2006; 24:2729

David KA *et al.*: Surveillance of urothelial carcinoma: Stage and grade migration, 1993–2005 and survival trends, 1993-2000. Cancer 2009; 115:1435.

Davis JW *et al.*: Superficial bladder carcinoma treated with Bacillus Calmette-Guerin: Progression-free and disease specific survival with minimum 10 year followup. J Urol 2002; 167:494.

Dickinson AJ *et al.*: Quantification of angiogenesis as an independent predictor of prognosis in invasive bladder carcinomas. Br J Urol 1994; 74:762.

Dutta SC *et al.*: Clinical under staging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. J Urol 2001; 166:490.

El-Bolkainy MN *et al.*: The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. Cancer 1981; 48:2643.

Elcock M, Morgan RW: Update on artificial sweeteners and bladder cancer. Regul Toxicol Pharmacol 1993; 17:35.

Epstein JI *et al.*: The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 1998; 22:1435.

Esrig D *et al.*: Prognostic importance of p53 and Rb alterations in transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1995; 153(Pt 2):362A.

Fagbemi S, Stadler W: New chemotherapy regimens for advanced bladder cancer. Semin Urol Oncol 1998; 16:23.

Fairchild WV *et al.*: The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. J Urol 1979; 122:163.

Fisher MR *et al.*: Urinary bladder MR imaging. 2. Neoplasm. Radiology 1985; 157:471.

Franks ME *et al.*: Hepatocellular carcinoma metastatic to the bladder after liver transplantation. J Urol 1999; 162:799.

Frazier HA *et al.*: The value of pathologic factors in predicting cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. Cancer 1993; 71:3993.

Freiha F *et al.*: A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine, and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 1996; 155:495.

Given RW *et al.*: Bladder-sparing multimodality treatment of muscle-invasive bladder cancer: A five-year follow-up. Urology 1995; 46:499.

Goffinet DR *et al.*: Bladder cancer: Results of radiation therapy in 384 patients. Radiology 1975; 117:149.

Goldstein AG: Metastatic carcinoma to the bladder. J Urol 1967; 98:209.

Gray Sears CL *et al.*: Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. J Urol 2002; 168:2457.

Grimm MO *et al.*: Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: A long-term observational study. J Urol 2003; 170:433.

Grossfeld GD et al: Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults (Part II): American Urological Association Best Practice Policy. Urology 2001; 57:604.

Grossman HB *et al.*: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003; 349:859.

Haaf EO *et al.*: Detection of interleukin 2 in urine of patients with superficial bladder tumors after treatment with intravesical BCG. J Urol 1986; 136:970.

Haleblian GE *et al.*: Hydronephrosis as a prognostic indicator in bladder cancer patients. J Urol 1998; 160:2011.

Hall CG *et al.*: Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (Stage Ta, T1, and Tis): 2007 update. J Urol 2007; 178:2314.

Heney NM *et al.*: Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. J Urol 1983; 130:1083.

Herr HW: Progression of stage T1 bladder tumors after intravesical bacillus Calmette-Guérin. J Urol 1991; 145:40.

Herr HW: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol 1999; 162:74.

Herr HW: Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. J Urol 2000; 163:60.

Herr HW: Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. J Clin Oncol 2001; 19:89.

Herr HW: Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. J Urol 2005; 174:2134.

Herr HW, Sogani PC: Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? J Urol 2001; 166:1296.

Herr HW *et al.*: Experience with intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy of superficial bladder tumors. Urology 1985; 25:119.

Herr HW *et al.*: An overview of intravesical therapy for superficial bladder tumors. J Urol 1987; 138:1363.

Herr HW *et al.*: Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: A multivariate analysis of factors affecting tumor progression. J Urol 1989; 141:22.

Herr HW *et al.*: Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: Ten-year follow-up of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 1995; 13:1404.

Herr HW *et al.*: Can p53 help select patients with invasive bladder cancer for bladder preservation? J Urol 1999; 161:20.

Hicks RM: Promotion in bladder cancer. Carcinogenesis 1982; 7:139.

Holmang S, Johansson SL: Stage Ta–T1 bladder cancer: The relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. J Urol 2002; 167:1634.

Holzbeierlein J *et al.*: Partial cystectomy: A contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. J Urol 2004; 172:878.

Iselin C *et al.*: Does prostate transitional cell carcinoma preclude orthotopic bladder reconstruction after radical cystoprostatectomy for bladder cancer? J Urol 1997; 158:2123.

Jaeger TM *et al.*: Tumor angiogenesis correlates with lymph node metastases in invasive bladder cancer. J Urol 1995; 154:69.

Jakse G *et al.*: Combination of chemotherapy and irradiation for non-resectable bladder carcinoma. World J Urol 1985; 3:121.

Jebar AH *et al.*: FGFR3 and Ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma. Oncogene 2005; 24: 5218.

Jocham D *et al.*: Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: A prospective, phase III multicenter study. J Urol 2005; 174:862.

Kachnic LA *et al.*: Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. J Clin Oncol 1997; 15:1022.

Kaye KW, Lange PH: Mode of presentation of invasive bladder cancer: Reassessment of the problem. J Urol 1982; 128:31.

Kibel AS *et al.*: Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. J Clin Oncol 2009; 27:4314.

Knowles MA: Role of FGFR3 in urothelial carcinoma: Biomarker and potential therapeutic target. World J Urol 2007; 25:581.

Konety BR, Getzenberg RH: Urine based markers of urological malignancy. J Urol 2001; 165:600.

Kowalkowski TS, Lamm DL: Intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer. In: Resnick M (ed) Current Trends in Urology. Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 1988.

Kramer SA *et al.*: Primary non-urachal adenocarcinoma of the bladder. J Urol 1979; 121:278.

Lamm DL: Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for bladder cancer. J Urol 1985; 134:40.

Lamm DL: Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. Urol Clin North Am 1992; 19:565.

Lamm DL *et al.*: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacillus Calmette-Guérin for transitional cell carcinoma of the bladder. N Engl J Med 1991; 325:1205.

Lamm DL *et al.*: Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized Southwest Oncology Group study. J Urol 2000; 163:1124.

Lerner SP *et al.*: The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: Long-term results. J Urol 1993; 149:758.

Lipponen PK, Eskelinen MJ: Reduced expression of E-cadherin is related to invasive disease and frequent recurrence in bladder cancer. J Cancer Res Clin Oncol 1995; 121:303.

Logothetis CJ *et al.*: Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: An update. J Clin Oncol 1988; 6:1590.

Logothetis CJ *et al.*: Altered expression of retinoblastoma protein and known prognostic variables in locally advanced bladder cancer. J Natl Cancer Inst 1992; 84:1256.

Loidl W *et al.*: Flexible cystoscopy assisted by hexaminolevulinate induced fluorescence: A new approach for bladder cancer detection and surveillance? Eur Urol 2005; 47:323.

Lotan Y *et al.*: Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. J Clin Oncol 2005; 23:6533.

Lutzeyer W *et al.*: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases. J Urol 1982; 127:250.

Matanoski GM, Elliott EA: Bladder cancer epidemiology. Epidemiol Rev 1981; 3:203.

May F *et al.*: Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. Eur Urol 2003; 44:47.

Miyao N *et al.*: Role of chromosome 9 in human bladder cancer. Cancer Res 1993; 53:4066.

Morris S *et al.*: Superficial bladder cancer: How long should a tumor-free patient have check cystoscopies? Br J Urol 1995; 75:193.

Murphy WM: Diseases of the urinary bladder, urethra, ureters, and renal pelvis. In: Murphy WM (ed) Urological Pathology. Saunders, Philadelphia, 1989.

O'Donnell MA *et al.*: Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer. J Urol 2004; 172:888.

Oh KS *et al.*: Combined-modality therapy with gemcitabine and radiation therapy as a bladder preservation strategy: Long-term results of a phase I trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74:511.

Ojeda L, Johnson DE: Partial cystectomy: Can it be incorporated into an integrated therapy program? Urology 1983; 22:115.

Okamura K *et al.*: Growth fractions of transitional cell carcinomas of the bladder defined by the monoclonal antibody Ki-67. J Urol 1990; 144:875.

Olumi AF *et al.*: Molecular analysis of human bladder cancer. Semin Urol 1990; 8:270.

Oosterlinck W *et al.*: A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group Randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. J Urol 1993; 149:749.

Orsola A *et al.*: Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: Feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. Eur Urol 2005; 48:231

Pearson BS, Raghaven D: First line intravenous cisplatin for deeply invasive bladder cancer: Update on 70 cases. Br J Urol 1985; 57:690.

Quek ML *et al.*: Radical cystectomy for primary neuroendocrine tumors of the bladder: The university of southern California experience. J Urol 2005; 174:93.

Quilty PM, Duncan W: Primary radical radiotherapy for T3 transitional cell cancer of the bladder: Analysis of survival and control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12:853.

Rodel C *et al.*: Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. J Clin Oncol 2002; 20:3061.

Sarosdy M *et al.*: Oral bropirimine immunotherapy of bladder carcinoma in situ after prior intravesical bacille Calmette-Guérin. Urology 1998; 51:226.

Scher HI: Neoadjuvant therapy of invasive bladder tumors. In: Williams R, Carroll PR (eds) Treatment Perspectives in Urologic Oncology. Pergamon Press, New York, 1990.

Scher HI, Sternberg CN: Chemotherapy of urologic malignancies. Semin Urol 1985; 3:239.

Scher HI *et al.*: Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. J Urol 1988; 139:470.

Scher HI *et al.*: Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: Experience with the M-VAC regimen. Br J Urol 1989; 64:250.

Serretta V *et al.*: Urinary NMP22 for the detection of recurrence after transurethral resection of transitional cell carcinoma of the bladder: Experience in 137 patients. Urology 1998; 52:793.

Shipley WU *et al.*: Cisplatin and full dose irradiation for patients with invasive bladder carcinoma: A preliminary report of tolerance and local response. J Urol 1984; 132:899.

Shipley WU *et al.*: Invasive bladder cancer: Treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39:937.

Sidransky D *et al.*: Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples. Science 1991; 252:706.

Silverman DT *et al.*: Bladder cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds) Cancer Epidemiology and Prevention. Oxford University Press, New York, NY, 2006. pp. 1101-1127.

Skinner DG: Management of invasive bladder cancer: A meticulous lymph node dissection can make a difference. J Urol 1982; 128:34.

Skinner DG *et al.*: The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective comparative trial. J Urol 1991; 145:459.

Soloway MS *et al.*: Expectant management of small, recurrent, noninvasive papillary bladder tumors. J Urol 2003; 170:438

Solsona E *et al.*: Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: Long-term followup of a prospective study. J Urol 1998; 159:95.

Solsona E *et al.*: Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: Short and long-term followup. J Urol 1999; 161:1120.

Solsona E *et al.*: The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol 2000; 164:685.

Stein JP *et al.*: Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: A pathological review of female cystectomy specimens. J Urol 1995; 154:1329.

Stein JP *et al.*: Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: Risk factors for orthotopic diversion in women. Urology 1998; 51:951.

Stein JP *et al.*: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 2001; 19:666.

Steinberg G *et al.*: Efficacy and safety of Valrubicin for the treatment of bacillus Calmette-Guérin refractory carcinoma in situ of the bladder. J Urol 2000; 163:761.

Stenzl A *et al.*: The risk of urethral tumors in female bladder cancer: Can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? J Urol 1995; 153(3 Pt 2):950.

Sternberg CN *et al.*: M-VAC (methotrexate vinblastine doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol 1988; 139:461.

Stockle M *et al.*: Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: Long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. J Urol 1995; 153:47.

Stockle M *et al.*: Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): Improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective trial. J Urol 1992; 148:302.

Sweeney P *et al.*: Partial cystectomy. Urol Clin North Am 1992; 19:701.

Sylvester RJ *et al.*: A single immediate postoperativeinstillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1bladder cancer: A meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol 2004; 171:2186.

Sylvester RJ *et al.*: Bacillus Calmette-Guérin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2005; 174:86.

Tannock I *et al.*: M-VAC (methotrexate vinblastine doxorubicin and cisplatin) chemotherapy for transitional cell carcinoma: The Princess Margaret Hospital experience. J Urol 1989; 142:289.

Tester W *et al.*: Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. J Clin Oncol 1996; 14:119.

Tolley D *et al.*: Effect of mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: Interim report from the Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer. Br Med J 1988; 296:1759.

Torti FM *et al.*: Superficial bladder cancer: The primacy of grade in the development of invasive disease. J Clin Oncol 1987; 5:125.

Trasher JB *et al.*: Clinical variables which serve as predictors of cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. Cancer 1994; 73:1708.

Tsai YC *et al.*: Allelic losses of chromosomes 9, 11, and 17 in human bladder cancer. Cancer Res 1990; 50:44.

van der Meijden A *et al.*: Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumors: A report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. Eur Urol 1999; 35:267.

van der Meijden A *et al.*: Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: Results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. Eur Urol 2003; 44:429.

Vieweg J *et al.*: Impact of primary stage on survival in patients with lymph node positive bladder cancer. J Urol 1999; 161:72.

von der Maase H *et al.*: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter phase III study. J Clin Oncol 2000; 17:3068.

Whitmore WF: Management of invasive bladder neoplasms. Semin Urol 1983; 1:34.

Wolf H *et al.*: Urothelial dysplasia concomitant with bladder tumours: A determinant for future new occurrences in patients treated by full course radiotherapy. Lancet 1985; I:1005.

Wood DP *et al.*: The role of magnetic resonance imaging in the staging of bladder carcinoma. J Urol 1988; 140:741.

Woon SY *et al.*: Bladder carcinoma: Experience with radical and preoperative radiotherapy in 421 patients. Cancer 1985; 56:1293.

Yagoda A: Chemotherapy for advanced urothelial cancer. Semin Urol 1983; 1:60.

Zabbo A, Montie JE: Management of the urethra in men undergoing radical cystectomy for bladder cancer. J Urol 1984; 131:267.

Zietman A *et al.*: The case for radiotherapy with or without chemotherapy in high-risk superficial and muscle-invading bladder cancer. Semin Urol Oncol 1997; 15:161.

Zietman AL *et al.*: Selective bladder conservation using transurethral re-section, chemotherapy, and radiation: Management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. Urology 2001; 58:380.

Cánceres pélvicos ureterales y renales

Akkad T *et al.*: Fluorescence in situ hybridization for detecting upper urinary tract tumors–a preliminary report. Urology 2007; 70:753.

Almgard LE *et al.*: Carcinoma of the ureter with special reference to malignancy grading and prognosis. Scand J Urol Nephrol 1973; 7:165.

American Joint Committee on Cancer: Cancer Staging Manual. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.

Babaian RJ, Johnson DE: Primary carcinoma of the ureter. J Urol 1980; 123:357.

Bagley DH, Grasso M: Uretersocopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. World J Urol 2010; 28:143.

Bergman H *et al.*: New roentgenologic signs of carcinoma of the ureter. Am J Roentgenol 1961; 86:707.

Blute ML *et al.*: Impact of endourology on diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cancer. J Urol 1989; 141:1298.

Boorjian S *et al.*: Impact of delay to nephroureterectomy for patients undergoing ureteroscopic biopsy and laser tumor ablation of upper tract transitional cell carcinoma. Urology 2005; 66:283.

Chen GL *et al.*: Surveillance of upper tract transitional cell carcinoma: The role of ureteroscopy, retrograde pyelography, cytology and urinalysis. J Urol 2000; 164:1901.

Dodd L *et al.*: Endoscopic brush cytology of the upper urinary tract: Evaluation of its efficacy and potential limitations in diagnosis. Acta Cytol 1997; 41:377.

Geerdsen J: Tumours of the renal pelvis and ureter: Symptomatology, diagnosis, treatment, and prognosis. Scand J Urol Nephrol 1979; 13:287.

Gill WB *et al.*: Retrograde brushing: A new technique for obtaining histologic and cytologic material from ureteral renal pelvic and renal caliceal lesions. J Urol 1973; 109:573.

Grabstald H *et al.*: Renal pelvic tumors. JAMA 1971; 218:845.

Guarnizo E *et al.*: Ureteroscopic biopsy of upper tract urothelial carcinoma improved diagnostic accuracy and histopathological considerations using a multi-biopsy approach. J Urol 2000; 163:52.

Hall M *et al.*: Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: A 30-year experience in 252 patients. Urology 1998; 52:594.

Herr H: Long-term results of BCG therapy: Concern about upper tract tumors. Semin Urol Oncol 1998; 16:13.

Jarrett TW *et al.*: Laparoscopic nephroureterectomy for the treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Urology 2001; 57:448.

Jensen OM *et al.*: The Copenhagen case-control study of renal pelvis and ureter cancer: Role of analgesics. Int J Cancer 1989; 44:965.

Keeley F *et al.*: Ureteroscopic treatment and surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma. J Urol 1997; 157:1560.

Keeley FX, Bagley DH: Adjuvant mitomycin C following endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma. J Urol 1997; 158:2074.

Keeley FX *et al.*: Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in upper tract transitional cell carcinoma. J Urol 1997; 157:33.

Landman J *et al.*: Comparison of hand assisted and standard laparoscopic radical nephroureterectomy for the management of localized transitional cell carcinoma. J Urol 2002; 167:2387.

Lane BR *et al.*: Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. Cancer 2010; 116:2967.

Mahoney JF *et al.*: Analgesic abuse renal parenchymal disease and carcinoma of the kidney or ureter. Aust N Z J Med 1977; 7:463.

Maier U *et al.*: Organ-preserving surgery in patients with urothelial tumors of the upper urinary tract. Eur Urol 1990; 18:197.

Markovic B: Endemic nephritis and urinary tract cancer in Yugoslavia, Bulgaria and Romania. J Urol 1972; 107:212.

McCarron JP *et al.*: Systematic mapping of nephrouretectomy specimens removed for urothelial cancer: Pathological findings and clinical correlations. J Urol 1982; 128:243.

McCarron JP *et al.*: Tumors of the renal pelvis and ureter: Current concepts and management. Semin Urol 1983; 1:75.

Oldbring J *et al.*: Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: Frequency risk factors and clinicopathological findings. J Urol 1989; 141:1311.

Orihuela E, Smith AD: Percutaneous treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Urol Clin North Am 1988; 15:425.

Patel A, Fuchs G: New techniques for the administration of topical adjuvant therapy after endoscopic ablation of upper urinary tract transitional cell carcinoma. J Urol 1998; 159:71.

Reitelman C *et al.*: Prognostic variables in patients with transitional cell carcinoma of the renal pelvis and proximal ureter. J Urol 1987; 138:1144.

Ross RK *et al.*: Analgesics, cigarette smoking, and other risk factors for cancer of the renal pelvis and ureter. Cancer Res 1989; 49:1045.

Stoller M *et al.*: Endoscopic management of upper tract urothelial tumors. Tech Urol 1997; 3:152.

Strong DW *et al.*: The ureteral stump after nephroureterectomy. J Urol 1976; 115:654.

Studer UE *et al.*: Percutaneous bacillus Calmette-Guérin perfusion of the upper urinary tract for carcinoma in situ. J Urol 1989; 142: 975.

Williams CB, Mitchell JP: Carcinoma of the ureter: A review of 54 cases. Br J Urol 1973; 45:377.

Zimmerman R *et al.*: Utility of the Bard BTA test in detecting upper urinary tract transitional cell carcinoma. Urology 1998; 51: 956.

22

Neoplasias parenquimatosas renales

Badrinath R. Konety, MD, MBA; Daniel A. Vaena, MD;
Richard D. Williams, MD

TUMORES BENIGNOS

Con el uso liberal de la tomografía computarizada (CT) y la resonancia magnética nuclear (MRI), las masas renales benignas se han estado detectando con más frecuencia. Los tumores renales benignos son oncocitoma, angiomiolipoma, leiomioma, lipoma, hemangioma y tumores yuxtaglomerulares.

Oncocitoma renal

El oncocitoma renal tiene un espectro de comportamiento que va de benigno a maligno. Compuesto por células epiteliales grandes con citoplasma eosinofílico con gránulos finos (oncocitos), los oncocitomas se presentan en varios órganos y sistemas de órganos, como glándulas suprarrenales, salivales, tiroideas y paratiroideas, además del riñón. Un estimado de 3 a 5% de los tumores renales son oncocitomas (Romis, *et al.*, 2004). Los hombres se ven afectados con más frecuencia que las mujeres.

Por lo general, los oncocitomas renales se presentan dentro de una cápsula fibrosa bien definida, y están contendidos dentro de ésta. Las metástasis son demasiado raras, aunque se ha observado invasión de los espacios linfovasculares. En un corte, la superficie del tumor suele ser color arena o café claro, con una cicatriz central en forma de estrella, pero está ausente la necrosis típica del adenocarcinoma renal. Los tumores suelen ser solitarios y unilaterales, aunque se han reportado varios casos bilaterales y de oncocitomas múltiples de ocurrencia simultánea (**oncocitomatosis**) (Tickoo, *et al.*, 1999).

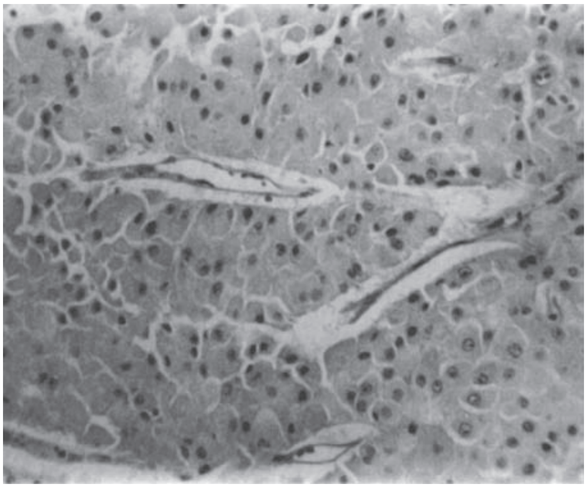
Los oncocitomas también pueden relacionarse con tumores benignos de los folículos pilosos (**fibrofoliculomas**), pólipos y tumores colónicos, y quistes pulmonares como parte del síndrome de Birt–Hogg–Dubé (Toro, *et al.*, 1999). También se ha descrito el síndrome de oncocitoma renal familiar (Philips, *et al.*, 2001). Estos pacientes pueden tener una anormalidad genética característica que incluye un gen localizado en 17p que codifica proteínas llamadas **foliculina** (Nickerson, *et al.*, 2002) En el aspecto histológico, los oncocitomas bien diferenciados están hechos de células grandes y uniformes que contienen un citoplasma muy eosinófilo, el cual se ha encontrado, en estudios ultraestructurales, que se encuentra lleno de mitocondrias. Está ausente la actividad mitótica, y el pleomorfismo nuclear es poco común (figura 22.1). Las alteraciones cromosómicas consistentes, como pérdida del cromosoma 1 o Y y las translocaciones en el brazo corto del cromosoma 11 se han descrito en oncocitomas (Lindgren, *et al.*, 2004; Philips, *et al.*, 2001). El origen celular de los oncocitos renales no se ha dilucidado por completo, aunque alguna evidencia temprana sugería que los oncocitos parecen células tubulares contorneadas proximales (Merino y Librelsi, 1982). Otros datos sugieren que su origen puede ser un citoblasto precursor (Cohen, *et al.*, 1988) o las células intercaladas de los conductos colectores (Storkel, *et al.*, 1989).

El diagnóstico de oncocitoma tiene predominancia patológica porque no hay características clínicas distinguibles confiables. La hematuria macroscópica y el dolor en la fosa renal se presentan en <20% de los pacientes. Elementos no característicos de los tumores aparecen en CT, ecografía (US), urografía intravenosa (IVU) o MRI. Las características angiográficas de los oncocitomas son el aspecto de “rayo de rueda” de las arteriolas del tumor, el “signo de anillo transparente” de la cápsula y una fase de neurografía capilar homogénea. Por desgracia, estos datos no son invariables, y se han reportado datos similares en pacientes con adenocarcinoma renal (RCC).

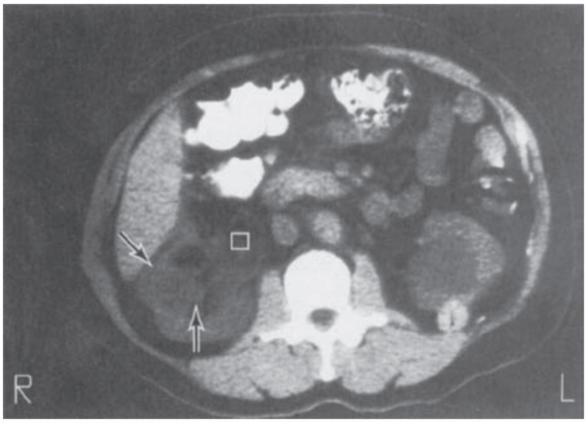
Los oncocitomas de grado elevado pueden estar entremezclados con elementos de RCC y pueden encontrarse como lesiones coexistentes dentro del mismo riñón o el opuesto (Licht, *et al.*, 1993). El papel de la aspiración con aguja fina en el diagnóstico preoperativo de oncocitomas sigue causando controversia y está limitado debido a la falta de elementos característicos que distingan al oncocitoma del RCC.

Angiomiolipoma (hamartoma renal)

El angiomiolipoma es un tumor benigno raro del riñón que se ve en dos poblaciones clínicas distintas. Los angiomiolipomas se encuentran en 45 a 80% de los pacientes con esclerosis tuberosa y suelen ser bilaterales y asintomáticos. La esclerosis tuberosa es un trastorno hereditario familiar que abarca adenoma sebáceo, retardo mental y epilepsia. En



▲ **Figura 22.1.** Corte histológico de un oncocitoma renal benigno de grado I (ampliación original, ×100).



▲ **Figura 22.2.** Tomografía computarizada de un angiomiolipoma (*flechas*).

pacientes sin esclerosis tuberosa, los angiomiolipomas renales pueden ser unilaterales y tienden a ser más grandes que los relacionados con esclerosis tuberosa (Anderson y Hatcher, 1990). No se conoce diferencia histológica entre las lesiones vistas en estas dos poblaciones. Hasta 25% de los casos pueden presentar ruptura espontánea y hemorragia subsecuente en el retroperitoneo (Wong, *et al.*, 1981).

Los angiomiolipomas son lesiones de color amarillo a gris sin encapsulamiento, por lo general entre redondas y ovaladas, que elevan la cápsula renal, produciendo una masa protuberante lisa o irregular. Están caracterizados por tres componentes histológicos principales: células grasas maduras, músculo liso y vasos sanguíneos. Los hamartomas renales pueden extenderse a grasa perirrenal o de los senos renales e incluyen vasos linfáticos regionales y otras vísceras (Ditonno, *et al.*, 1992). La presencia de hamartomas renales en sitios extrarrenales es una manifestación de multicentricidad más que de posibilidad metastásica, porque sólo se ha reportado un caso bien documentado de transformación maligna de angiomiolipoma (Lowe, *et al.*, 1992).

Las pacientes femeninas con un trastorno raro denominado **linfangioleiomiomatosis** pueden tener angiomiolipomas renales y hepáticos múltiples, quistes pulmonares múltiples, ganglios linfáticos abdominales agrandados y linfangiomiomas (Avila, *et al.*, 2000; Urban, *et al.*, 1999). El diagnóstico de angiomiolipoma renal ha evolucionado con el uso extendido de US y CT. Ambas suelen ser diagnósticas en lesiones con alto contenido de grasa. La grasa visualizada en US aparece como ecos muy intensificados. La grasa que aparece en CT tiene una densidad negativa, –20 a –80 unidades de Hounsfield, que es patognomónica para angiomiolipomas cuando se observa en el riñón (figura 22.2) (Pitts, *et al.*, 1980). La MRI también puede utilizarse para identificar grasa dentro de la lesión y confirmar un diagnóstico de angiomiolipoma. La MRI es muy útil para distinguir angiomiolipomas con mucho menor contenido de grasa que los de rutina, de otras lesiones renales sólidas (Kim, *et al.*, 2006).

Por lo general, el tratamiento de angiomiolipomas se ha correlacionado con síntomas. Steiner y colaboradores (1993) reportaron un estudio con seguimiento a largo plazo de 35 pacientes con angiomiolipomas. Propusieron que los pacientes con lesiones aisladas <4 cm tuvieran seguimiento con CT o US anuales. A los pacientes con lesiones asíntomáticas o sintomáticas leves >4 cm debe dárseles seguimiento con US semestral. Pacientes con lesiones >4 cm y síntomas moderados o graves (hemorragia o dolor) deben someterse a cirugía que preserva el riñón o embolización de la arteria renal. Datos recientes indican que aún angiomiolipomas más grandes (AML) hasta de 8 cm pueden observarse y tratarse de acuerdo con lo que dictan los síntomas. De 25 a 30% de los pacientes a quienes se observa requieren al final tratamiento en la forma de embolización, cirugía o ablación mediante radiofrecuencia (Sooriakumaran, 2010). Sin embargo, la eficacia a largo plazo de la embolización selectiva sigue siendo subóptima y la eficacia a largo plazo de la ablación por radiofrecuencia aún está por determinarse. Datos más recientes también sugieren que los inmunosupresores como sirolimus (un inhibidor del destino mamífero de la rapamicina o mtor) también pueden ser efectivos en el tratamiento de AML que surge en pacientes con esclerosis tuberosa (Bissler, *et al.*, 2008).

▶ Otros tumores renales benignos raros

Algunos otros tumores renales benignos son muy raros, como leiomiomas, hemangiomas, lipomas y tumores de células yuxtaglomerulares. Con la excepción de estos últimos, no hay características que establezcan de manera inequívoca el diagnóstico antes del procedimiento quirúrgico; por tanto, a menudo el patólogo proporciona el diagnóstico después de nefrectomía.

Los **leiomiomas** son tumores pequeños y raros que suelen encontrarse en áreas que contienen músculo liso del riñón, como la cápsula renal y la pelvis renal. Se han descrito dos grupos de leiomiomas renales (Steiner, *et al.*, 1990). El grupo más común abarca tumores corticales que son < 2 cm y pueden ser múltiples. Estos tumores suelen encontrarse en autopsias y no tienen significancia clínica. Se ha descrito un leiomioma más grande, que suele ser solitario, que puede causar síntomas y se ha confirmado su patología después de nefrectomía.

Los **hemangiomas** son pequeños tumores vasculares que se presentan en el riñón con una frecuencia que sólo es menor a la del hígado entre las vísceras. Lesiones múltiples en un riñón ocurren en casi 12% de los casos; sin embargo, es probable que sean bilaterales. En ocasiones, pueden ser la fuente elusiva de hematuria en pacientes bien evaluados en otros aspectos. El diagnóstico puede determinarse mediante angiografía por CT o MR, o por visualización directa con endoscopio (Ekelund y Gothlin, 1975).

Los **lipomas renales** son depósitos poco comunes de células adiposas maduras sin mitosis evidente, que surgen de la cápsula renal o el tejido perirrenal. Se presentan sobre todo en mujeres de edad media y, debido a diferenciación por CT característica de la grasa, se detectan mejor por radiografía mediante CT.

El **tumor de células yuxtaglomerulares** es el miembro con mayor importancia clínica de este subgrupo de tumores benignos raros, porque causa una hipertensión significativa que puede curarse mediante tratamiento quirúrgico. Es una lesión muy rara, con < 100 casos reportados y puede tener alteraciones cromosómicas características (Brandal, *et al.*, 2005). Los tumores son más comunes en adultos jóvenes, con mayor frecuencia en mujeres entre 20 y 40 años de edad, y en pocas ocasiones son cancerosos. Los tumores se originan a partir de pericitos de arteriolas aferentes en el aparato yuxtaglomerular y puede observarse que contienen gránulos que secretan renina. Suelen estar encapsulados y localizarse en el área cortical. Síntomas de los tumores "típicos" son hipertensión, hipopotasemia, hiperaldosteronismo y renina elevada (Dong, *et al.*, 2010). Algunos casos raros pueden mostrar hipertensión leve con concentraciones normales de potasio o incluso pueden no ser funcionales. El diagnóstico se confirma mediante muestras de venas renales seleccionadas en busca de renina. Aunque en el pasado se defendía la nefrectomía completa, varios reportes recientes indican que la nefrectomía parcial puede tener una efectividad similar (Haab, *et al.*, 1995).

ADENOCARCINOMA RENAL (RCC)

En Estados Unidos, en 2010 se esperaba diagnosticar un estimado de 58 240 nuevos casos de adenocarcinoma renal, y, entre ellos, se calculaba que ocurrirían 13 040 muertes debidas a este trastorno (Jemal, *et al.*, 2010). RCC representa casi 2.8% de los cánceres en adultos y constituye casi 85% de todos los tumores renales cancerosos primarios. Al parecer, hay un aumento en la incidencia de todas las etapas de RCC en las últimas décadas (Hock, *et al.*, 2002; Mindrup, *et al.*, 2005). RCC ocurre con mayor frecuencia entre los 50 y los 70 años de edad y tiene una relación entre hombres y mujeres de 2:1. La incidencia de cáncer renal puede variar de acuerdo con la raza, y los hombres de color presentan una incidencia más elevada que los de todas las demás razas. Los hombres de color también tienen una probabilidad más elevada de un RCC subsecuente en el riñón contralateral (Rabbani, *et al.*, 2002). Al parecer, los asiáticos tienen la menor incidencia de RCC (Miller, 1996).

Etiología

Las causas del adenocarcinoma renal son desconocidas. Se han mencionado entre ellas a las exposiciones ocupacionales, las aberraciones cromosómicas y los genes supresores de tumores. El tabaquismo es el único factor de riesgo con vinculación consistente con RCC en estudios epidemiológicos con control de casos y de cohorte (La Vecchia, *et al.*, 1990), y en casi todas las investigaciones se ha encontrado por lo menos un aumento al doble en el riesgo de desarrollo de RCC en fumadores (Yu, *et al.*, 1986). La exposición a asbestos, solventes y cadmio también se ha relacionado con mayor incidencia de RCC (Mandel, *et al.*, 1995).

El RCC ocurre en dos formas, heredada y esporádica. En 1979, Cohen y colaboradores describieron un linaje con RCC hereditaria en que el patrón de herencia fue consistente con un gen dominante autosómico y translocación recíproca balanceada entre el brazo corto del cromosoma 3 y el largo del 8. En trabajos posteriores se ha documentado que las formas hereditaria y esporádica de RCC están relacionadas con cambios estructurales en el cromosoma 3p (Erlandsson, 1998; Kovacs, *et al.*, 1988; Noordzij y Mickisch, 2004).

Se han descrito otras formas hereditarias de RCC. La **enfermedad de Von Hippel-Lindau** es un síndrome de cáncer familiar en que los individuos afectados tienen una mutación del cromosoma 3p que predispone a desarrollar tumores en varios órganos, incluidos hemangioblastoma cerebelar, angiomas retinianos y RCC de células claras bilateral. En 1993, Latif y colaboradores identificaron el gen de Von Hippel–Lindau, lo que llevó a la detección de una mutación de línea germinativa en casi 75% de las familias afectadas con la enfermedad de Von Hippel–Lindau (Chen, *et al.*, 1995). También se ha reconocido que por lo menos 50% de los casos de RCC de células claras esporádicas tienen mutaciones en el gen de Von Hippel–Lindau (VHL) (Gnarra, *et al.*, 1994).

El **carcinoma papilar hereditario** renal se describió en 1994 y está caracterizado por predisposición a desarrollar múltiples tumores renales bilaterales con aspecto histológico papilar (Zbar, *et al.*, 1994). En contraste con los pacientes con Von Hippel–Lindau, las principales manifestaciones neoplásicas están confinadas, al parecer, al riñón.

La enfermedad quística adquirida de los riñones es una entidad bien reconocida de varios quistes bilaterales en los riñones nativos de pacientes urémicos (Reichard, *et al.*, 1998). Se ha estimado que el riesgo de desarrollar RCC es > 30 veces mayor en pacientes que reciben diálisis y que tienen cambios quísticos en su riñón que en la población general (Brennan, *et al.*, 1991). A partir de varias series reportadas en la literatura se sugiere que RCC ocurre en 3 a 9% de los pacientes con enfermedad quística adquirida de los riñones (Gulanikar, *et al.*, 1998). La mayor parte de los casos de RCC se han descrito en pacientes sometidos a hemodiálisis, pero se ha reportado RCC en relación con diálisis peritoneal (Smith, *et al.*, 1987) y trasplantes renales realizados con éxito (Vaziri, *et al.*, 1984) y en pacientes con insuficiencia renal de mucho tiempo que no requieren diálisis (Bretan, *et al.*, 1986; Fallon y Williams, 1989).

Patología

RCC se origina en el epitelio tubular renal proximal, como queda en evidencia con el uso del microscopio de electrones (Makay, *et al.*, 1987) y el análisis inmunohistoquímico (Holthöfer, 1990). Estos tumores se presentan con igual frecuencia en ambos riñones y se distribuyen al azar en los polos superior e inferior. Los RCC se originan en la corteza y tienden a crecer hacia fuera, en el tejido perinéfrico, causando el efecto de bulto o masa característico que ayuda a su detección mediante estudios de imagenología diagnóstica. En el aspecto macroscópico, el tumor tiene un color de amarillo a anaranjado característico debido a la abundancia de lípidos, sobre todo en el tipo de células claras. Los RCC no tienen verdaderas cápsulas sino una seudocápsula de parénquima renal comprimido, tejido fibroso y células inflamatorias.

En el aspecto histológico, RCC suele ser un adenocarcinoma combinado que contiene células claras, granulares y, en ocasiones, de aspecto sarcomatoide. Las clasificaciones de los subtipos de RCC se basan en la morfología y las características citogenéticas. La mayor parte de los RCC se clasifican en uno de los siguientes subtipos histológicos: células claras convencionales, papilar (cromófilo), cromófobo, del conducto colector, neuroendocrino y sin clasificar (Mostofi y Davis, 1998). Los tumores benignos renales son adenoma papilar, oncocitoma renal y adenoma metanéfrico. Las células claras son redondeadas o poligonales con citoplasma abundante, que contiene colesterol, triglicéridos, glucógeno y lípidos (figura 22.3).

Las células presentes en el tipo papilar (cromófilo) contienen menos glucógeno y lípidos, y el microscopio de electrones revela que el citoplasma granular contiene muchas mitocondrias y citosomas. Los carcinomas de tipo cromófobo contienen grandes células poligonales con bordes celulares distintivos y citoplasma reticulado, que pueden teñirse de manera difusa con el hierro coloidal de Hale (Theones, *et al.*, 1988). El RCC oncocítico o los oncocitomas tienden a mostrar citoplasma con muchas mitocondrias, lo que les da un aspecto granular. Los tumores de conductos colectores tienden a contar con bordes irregulares y un citoplasma basofílico con anaplasia extensa y es probable que invada vasos sanguíneos y que cause infarto de tejido. Las células sarcomatoides tienen forma de aguja y forman hojas y haces. Este último tipo de célula es rara en forma pura y es con más frecuencia un pequeño componente de células claras o papilares (o de ambas).

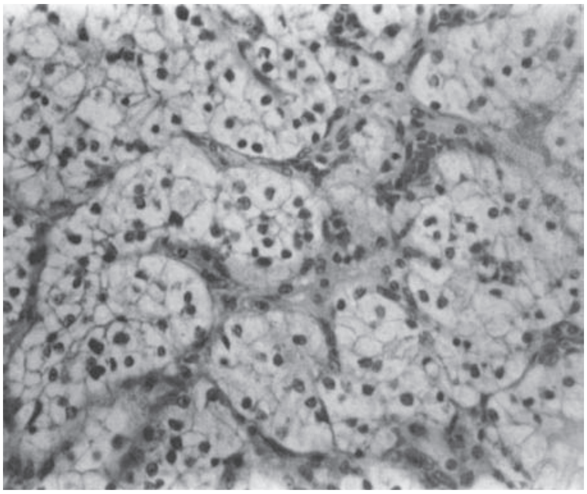


Figura 22.3. Fotomicrografía de adenocarcinoma renal de células claras (ampliación original, ×125).

Patogénesis

Los RCC son tumores vasculares que tienden a diseminarse mediante invasión directa a través de la cápsula renal en la grasa perirrenal y estructuras viscerales adyacentes o mediante extensión directa en la vena renal. De 25 a 30% de los pacientes muestran evidencia de metástasis a la presentación. El sitio más común de metástasis distante es el pulmón. Sin embargo, hígado, hueso (osteolítico), ganglios linfáticos adyacentes ipsilaterales y glándula suprarrenal, encéfalo, el riñón opuesto y el tejido subcutáneo son sitios frecuentes de diseminación.

Estadificación y graduación del tumor

A. Estadificación del tumor

El objetivo final de la estadificación es seleccionar el tratamiento apropiado y obtener información para el pronóstico. Los estudios apropiados para una evaluación de estadificación clínica completa son antecedentes y exploración física, hemograma completo, químicas séricas (y función renal hepática), análisis de orina, radiografía de tórax (CT de tórax para un examen equívoco), CT de abdomen y pelvis, y a gammagrafía ósea (con radiografías de áreas anormales).

El sistema de estadificación original descrito por Robson (1963) es fácil de usar, pero no se relaciona de manera directa con el pronóstico y, por tanto, ya no se usa de manera común. El sistema tumor-ganglio-metástasis (TNM) clasifica de manera más exacta la extensión de la afectación por el tumor y es el de uso más frecuente. El sistema de clasificación TNM para RCC ha experimentado varias revisiones, y

Cuadro 22.1. Sistema de clasificación TNM para adenocarcinoma renal.[a]

Clasificación	Definición
T: tumor primario	
TX	No puede evaluarse el tumor primario.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
T1	Tumor de 7 cm o menos en la dimensión más grande, limitado al riñón.
T1a	Tumor <4 cm en la dimensión más grande, limitado al riñón.
T1b	Tumor de 4.0 a 7 cm en la dimensión más grande, limitado al riñón.
T2	Tumor >7 cm en la dimensión más grande, limitado al riñón.
T2a	Tumor >7 cm pero ≤10 cm en la dimensión más grande, limitado al riñón.
T2b	Tumor >10 cm en la dimensión más grande, limitado al riñón.
T3	El tumor se extiende a las venas principales o a los tejidos perirrenales, pero no a la glándula suprarrenal ipsilateral o más allá de la fascia de Gerota.
T3a	El tumor invade la vena renal o sus ramas segmentarias o la grasa perirrenal o el seno renal pero no más allá de la fascia de Gerota.
T3b	El tumor se extiende de manera evidente a la vena cava debajo del diafragma.
T3c	El tumor se extiende de manera evidente a la vena cava arriba del diafragma o a la pared de la vena cava.
T4	El tumor invade más allá de la fascia de Gerota, incluida la extensión contigua a la glándula suprarrenal ipsilateral.
N: ganglios linfáticos regionales	
NX	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.
M: Metástasis distante	
MX	No puede evaluarse la metástasis distante.
M0	No hay metástasis distante.
M1	Metástasis distante.

[a] Todos los tamaños medidos en la dimensión más grande.

la edición más reciente es la versión de 2010 (cuadro 22.1). En la estadificación TNM más reciente del American Joint Committee on Cancer, la enfermedad de etapa T1 se subdivide en T1a (tamaño del tumor < 4 cm) y T1b (de 4 a 7 cm) porque hay una diferencia en el índice de supervivencia a largo plazo entre las etapas T1a y T1b (Ficarra, *et al.*, 2005).

B. Graduación del tumor

Los patólogos estadounidenses utilizan con gran frecuencia la graduación de Fuhrman (Fuhrman, *et al.*, 1982; Goldstein, 1997). El sistema usa cuatro grados con base en el tamaño nuclear, la irregularidad y la prominencia nucleolar. El sistema es más efectivo para predecir metástasis (50% de tumores de alto grado en 5 años). Cuando se corrigen tumores de alto grado con predominio granular para grado y etapa, no hay evidencia aparente entre el pronóstico de tumor de células claras y de células granulares (McNichols, *et al.*, 1981). Sin embargo, los pacientes que se presentan con enfermedad avanzada tienen un mal desenvolvimiento sin importar el grado del tumor.

▶ Datos clínicos

A. Síntomas y signos

La tríada descrita de manera clásica de hematuria macroscópica, dolor en la fosa renal y masa palpable sólo ocurre en 7 a 10% de los pacientes y es una manifestación frecuente de enfermedad avanzada. Los pacientes también pueden presentarse con hematuria, disnea, tos y osteodinia que suelen ser síntomas secundarios de metástasis. Con el uso de rutina de la CT para evaluación de datos no específicos, cada vez es más frecuente la detección incidental de tumores renales asintomáticos (> 50%).

B. Síndromes paraneoplásicos

RCC está relacionado con un amplio espectro de síndromes paraneoplásicos, incluidos eritrocitosis, hipercalcemia, hipertensión y disfunción hepática no metastásica. De manera general, estas manifestaciones pueden ocurrir en 10 a 40% de los pacientes con RCC.

RCC es la causa más común de eritrocitosis paraneoplásica, que se reporta que ocurre en 3 a 10% de los pacientes con este tumor (Sufrin, *et al.*, 1989). En pacientes con RCC, la masa de eritrocitos elevados es inapropiada en el aspecto fisiológico y puede deberse a mejor producción de eritropoyetina del tumor o ser consecuencia de hipoxia renal regional que promueve la producción de eritropoyetina del tejido renal no neoplásico (Hocking, 1987).

Se ha reportado que ocurre hipercalcemia hasta en 20% de los pacientes con RCC (Muggia, 1990). La hipercalcemia puede deberse a la producción de un péptido relacionado con la paratirina que imita la función de esta hormona (Strewler, *et al.*, 1987) u otros factores humorales como el de activación de osteoclastos, el de necrosis tumoral y el factor de crecimiento transformante alfa (Muggia, 1990).

Se ha reportado hipertensión relacionada con RCC hasta en 40% de los pacientes (Sufrin, *et al.*, 1989), y en 37% se ha documentado producción de renina en el neoplasma. El exceso de renina y la hipertensión relacionada con RCC suelen ser refractarios a tratamiento antihipertensivo pero pueden responder después de nefrectomía (Gold, *et al.*, 1996).

En 1961, Stauffer describió un síndrome reversible de disfunción hepática en ausencia de metástasis hepática relacionada con RCC. Las anormalidades de la función hepática son elevación de la fosfatasa alcalina y la bilirrubina, hipoalbuminemia, tiempo de protrombina prolongado e hipergammaglobulinemia. El síndrome de Stauffer tiende a presentarse junto con fiebre, fatiga y pérdida de peso y suele resolverse después de nefrectomía. La incidencia reportada de síndrome de Stauffer varía de 3 a 20% (Gold, *et al.*, 1996). Puede deberse a producción excesiva de factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos por parte del tumor (Chang, *et al.*, 1992).

Al RCC se le conoce por producir una multitud de otros productos con actividad biológica que producen síndromes con significancia clínica, como corticotropina (síndrome de Cushing), enteroglucagón (enteropatía por proteínas), prolactina (galactorrea), insulina (hipoglucemia) y gonadotropinas (ginecomastia y reducción de la libido; o hirsutismo, amenorrea y calvicie masculina) (Sufrin, *et al.*, 1986).

Un síndrome paraneoplásico presente en el momento del diagnóstico no confiere por sí mismo un mal pronóstico. Sin embargo, pacientes cuyas perturbaciones metabólicas paraneoplásicas no se normalizan después de la nefrectomía (lo que sugiere la presencia de metástasis que no se detecta por medios clínicos) tienen pronósticos muy malos (Hanash, 1982).

C. Datos de laboratorio

Además de las anormalidades de laboratorio relacionadas con los diversos síndromes paraneoplásicos de RCC, suelen observarse anemia, hematuria y una velocidad elevada de sedimentación.

La anemia se presenta en casi 30% de los pacientes con RCC. Por lo general, la anemia no es secundaria a pérdida sanguínea o hemólisis y suele ser normocrómica. El hierro en suero y la capacidad de fijación de hierro suelen ser bajos, como en la anemia por enfermedad crónica. El tratamiento con hierro suele ser inefectivo; sin embargo, la extirpación quirúrgica de tumores en etapa temprana suele llevar a corrección fisiológica de la anemia. El posible papel de la eritropoyetina recombinante en pacientes con enfermedad irresecable representa una posible opción, pero no se ha probado.

Puede observarse hematuria macroscópica o microscópica hasta en 60% de los pacientes que se presentan con RCC. También suele verse una velocidad elevada de sedimentación de eritrocitos, con una incidencia reportada hasta de 75%. Estos datos no son específicos, y los datos normales no descartan un diagnóstico de RCC.

D. Datos radiográficos

Aunque se dispone de muchas técnicas radiológicas para ayudar a la detección y el diagnóstico de masas renales, la CT sigue siendo la técnica principal con la que deben compararse otras. US y MRI son otras técnicas radiológicas que suelen usarse.

E. Ecografía

La exploración ecográfica es una técnica incruenta, y más o menos económica, que puede delinear aún más las masas renales. Ofrece una exactitud de 98% para distinguir quistes simples de lesiones sólidas. Los criterios ecográficos estrictos de un quiste simple son atenuación, masa bien circunscrita sin ecos internos y visualización adecuada de una pared posterior fuerte (figura 22.4).

F. CT

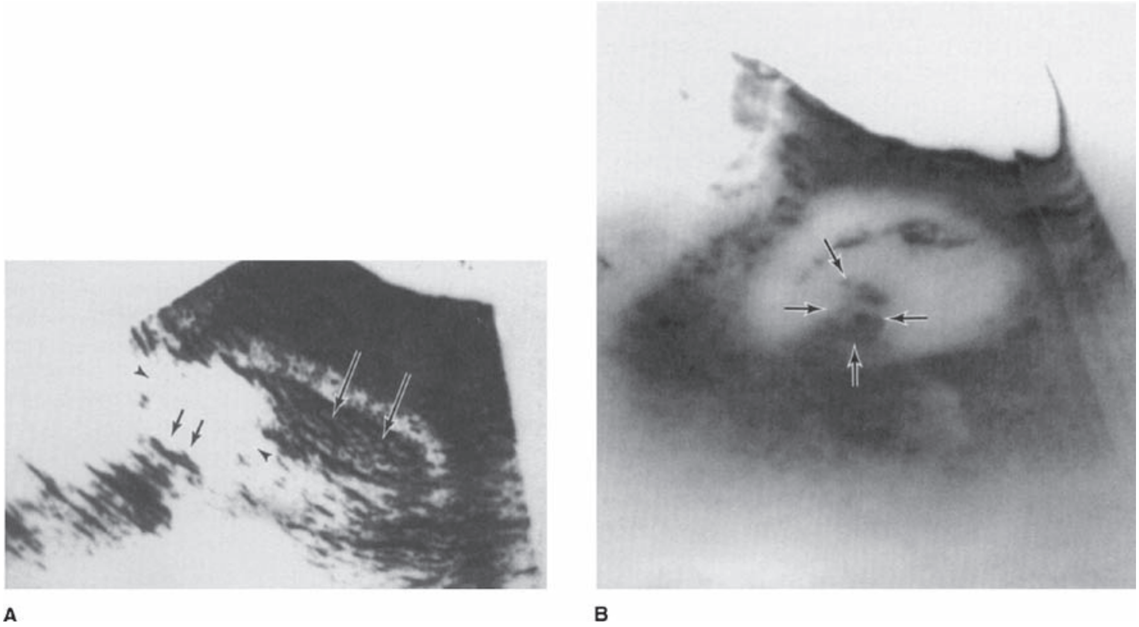
La CT es más sensitiva que la US para detección de masas renales. Un dato típico de RCC en CT es una masa que se realza con el uso de medio de contraste intravenoso. En general, RCC muestra menor densidad general en unidades de Hounsfield, en comparación con el parénquima renal normal, pero muestra un patrón homogéneo o heterogéneo de realce (aumento en la densidad de > 10 unidades de Hounsfield) después de la administración del contraste (figura 22.5). Además de definir la lesión primaria, la CT también es el método de elección para estadificación del paciente mediante la visualización del hilio renal, el espacio perirrenal, la vena renal y la vena cava, las glándulas suprarrenales, los ganglios linfáticos regionales y órganos adyacentes. En pacientes con datos radiográficos torácicos equívocos, lo indicado es una CT del tórax. A los pacientes que se presentan con síntomas consistentes con metástasis encefálica se les debe evaluar con CT o MRI cefálica. La CT en espiral con reconstrucción tridimensional se ha vuelto útil para evaluar tumores antes de la cirugía que preserva nefronas para delinear la extensión tridimensional del tumor y definir con precisión la vasculatura, lo que puede ayudar al cirujano a evitar márgenes quirúrgicos positivos (Holmes, *et al.*, 1997). La ecografía intraoperativa también suele utilizarse para confirmar la extensión y la cantidad de masas en el riñón en el momento de realizar una nefrectomía parcial.

G. Angiografía renal

Con la disponibilidad extendida de los escáneres de CT, el papel de la angiografía renal en evaluación diagnóstica de RCC se ha reducido de manera notable y es muy limitada. Siguen existiendo unas cuantas situaciones clínicas específicas en las cuales la angiografía puede ser útil; por ejemplo, puede estar indicada para guiar el método quirúrgico en un paciente con un RCC en un solo riñón cuando se trata de realizar una nefrectomía parcial (figura 22.6). Sin embargo, la angiografía por CT o MR puede proporcionar mejor información con menos riesgo para el paciente.

H. Gammagrafía

La determinación de metástasis óseas es más exacta mediante gammagrafía ósea, aunque el estudio no es específico y requiere confirmación con radiografías óseas de anormalidades identificadas para verificar la presencia de las lesiones

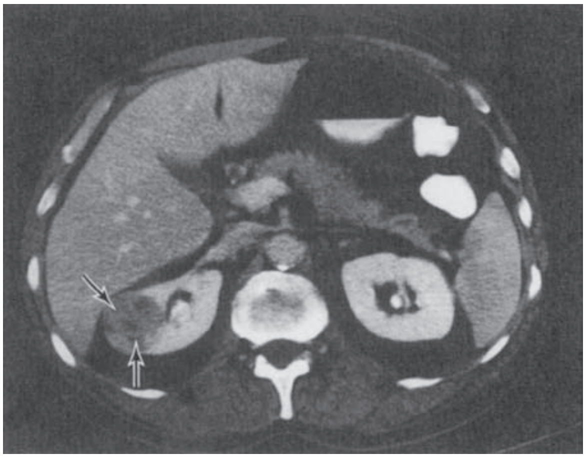


▲ **Figura 22.4.** ***A:*** ecografía de un quiste renal simple que muestra parénquima renal (*flechas largas*), pared del quiste (*puntas de flecha*) y una pared posterior fuerte (*flechas cortas*). ***B:*** ecografía de una masa renal sólida (*flechas*).

osteolíticas típicas. Hay evidencia de que pacientes sin osteodinia y con una concentración normal de fosfatasa alcalina tienen baja incidencia de metástasis ósea (Henriksson, *et al.*, 1992) y, por tanto, una gammagrafía ósea de rutina no es necesaria en esos pacientes.

I. Resonancia magnética nuclear

La MRI es equivalente a la CT para estadificación de RCC (Hricak, *et al.*, 1988). Su principal ventaja radica en la evaluación de pacientes con extensión vascular sospechada (figura 22.7). Los estudios prospectivos han mostrado que la MRI es superior a la CT para evaluar la afectación de la vena cava inferior (Kabala, *et al.*, 1991) y es por lo menos tan exacta como la venacavografía (Horan, *et al.*, 1989). En contraste con la CT y la cavografía, la evaluación por MRI no requiere material de contraste iodado ni radiación ionizante. Los estudios recientes que usan angiografía por MRI con gadolinio o la angiografía por CT han mostrado mejor evaluación vascular de neoplasias renales (Bluemke y Chambers, 1995). La angiografía por MRI también puede usarse para delinear la irrigación vascular antes de la cirugía planeada con preservación de nefronas.



▲ **Figura 22.5.** Tomografía computarizada (con mejoramiento de contraste) de un adenocarcinoma renal (*flechas*).

J. Tomografía por emisión de positrones (PET) e imagenología dirigida

Esta técnica permite la medición de fármacos bioquímicos de administración sistémica como 18-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG), que pueden acumularse en el riñón. Aunque FDG-PET arroja resultados falsos positivos en algunos pacientes con RCC (Bachor, *et al.*, 1996), puede ser útil en la vigilancia de la respuesta a tratamiento sistémico en quienes han generado metástasis (Hoh, *et al.*, 1998). FDG-PET también puede ser más exacta que la CT de rutina para detectar la recurrencia o progresión de la enfermedad, que puede alterar las decisiones de tratamiento hasta en 50% de los casos (Ramdave, *et al.*, 2001). Sin embargo, estudios más recientes sugieren que FDG-PET es de sensitividad insuficiente como para que resulte útil en la estadificación de RCC.

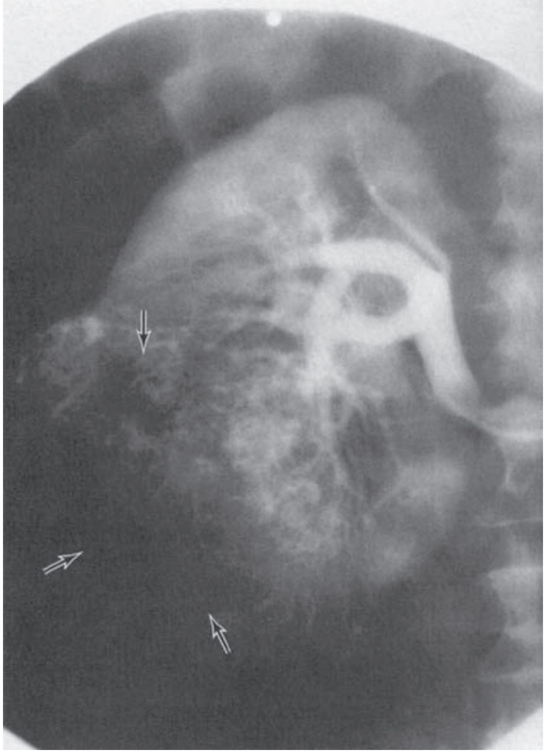


Figura 22.6. Angiografía del riñón derecho que muestra la neovascularidad típica (*flechas*) en un adenocarcinoma renal grande del polo inferior.

La enzima anhidrasa carbónica IX (CA IX) está expresada en niveles elevados en el RCC de células claras. CA IX está regulada por el gen VHL a través de HIF1α, y la pérdida del gen supresor de tumor VHL es muy común en el RCC de células claras, hay pérdida de la regulación de la expresión de CA IX que ha aumentado de manera significativa. Se expresa en niveles bajos en la mucosa gastrointestinal y las vías biliares pero no en otros tejidos normales. Es posible explotar esta característica para detectar RCC de células claras empleando una exploración de anticuerpos monoclonales radiomarcados mediante el anticuerpo G250 que toma como destino la anhidrasa carbónica IX (Stillebroer, *et al.*, 2010). Hasta 80% de los RCC de células claras se expresan en el antígeno G250 y en estudios de imagenología (Oosterwijnk, *et al.*, 1993). Otros tumores renales como RCC cromófobo y papilar muestran muy poca expresión de CA IX. En épocas más recientes se ha usado un método inmunoPET que combina el anticuerpo monoclonal para CA IX y una PET para visualizar mejor las lesiones renales. En estudios tempranos, 94% de los tumores renales se identificaron de manera correcta mediante este método (Divgi, *et al.*, 2007).

K. Aspiración con aguja fina

La aspiración con aguja fina de lesiones renales es el método diagnóstico de elección en pacientes con enfermedad metastásica con evidencia clínica que pueden ser candidatos para tratamiento no quirúrgico. Otras situaciones en que la aspiración con aguja fina puede ser apropiada son el establecimiento de un diagnóstico en pacientes que no son candidatos quirúrgicos, diferenciando un RCC primario de una metástasis renal en pacientes con cánceres primarios conocidos de origen no renal, y la evaluación de algunas lesiones indeterminadas mediante radiografía. La aspiración con aguja fina se usa de manera creciente para confirmar el diagnóstico de una neoplasia, sobre todo en pacientes a los que puede someterse a observación o tratamiento ablativo percutáneo (Shah, *et al.*, 2005). Mientras que las biopsias con aguja gruesa pueden servir para diagnosticar con exactitud cáncer hasta en 100% de los casos >4 cm y 95% de los casos <4 cm, esto puede requerir varias aspiraciones para mayor exactitud (Wunderlich, *et al.*, 2005). Se han presentado reportes escasos de diseminación mediante la aguja pero el riesgo de diseminación reportado es <0.01% (Volpe, *et al.*, 2007). En épocas recientes, las biopsias con aguja gruesa de masas renales primarias se han utilizado con más frecuencia en pacientes con enfermedad metastásica (cuando no es factible realizar una biopsia de un sitio de metástasis), con el fin de guiar el tratamiento sistémico con destino apropiado (antes de una nefrectomía citorreductora, o en lugar de ella), porque la histología específica del RCC puede influir en la elección del tratamiento sistémico. Se ha reportado que la exactitud de las biopsias con aguja gruesa es >90% con sensibilidad que va de 70 a 100% y especificidad de 100% (Volpe, *et al.*, 2007). Se reporta que la exactitud de la citología con aspiración de aguja de masas renales es un poco inferior, sobre todo debido a la menor sensibilidad. La especificidad también puede ser alta y cercana a 100%.

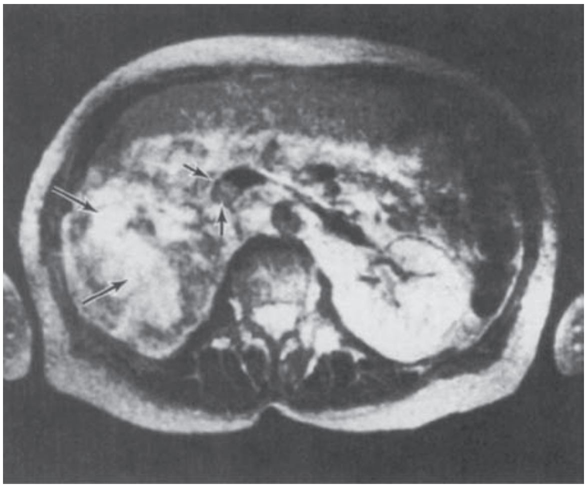


Figura 22.7. Resonancia magnética nuclear transaxial (T2) de un adenocarcinoma renal (*flechas largas*) con trombo del tumor en la vena cava (*flechas cortas*).

L. Exploración instrumental y citológica

A los pacientes que se presentan con hematuria también se les debe evaluar con cistoscopio. El eflujo de sangre del orificio ureteral identifica el origen de la hemorragia de las vías superiores. La mayor parte de los tumores de la pelvis renal puede distinguirse del RCC en una radiografía; sin embargo, la evaluación endoscópica de vejiga, uréteres y pelvis renal es útil en ocasiones para hacer un diagnóstico. Además, aunque el estudio citológico de la orina es útil en muy pocas ocasiones para el diagnóstico de RCC, el estudio citológico de la orina mediante lavados de la pelvis renal suele ser diagnóstico en tumores de la pelvis renal.

Diagnóstico diferencial

Cuando un paciente se presenta con datos clínicos consistentes con enfermedad metastásica y se encuentra que tiene una masa renal, puede darse con facilidad un diagnóstico de RCC. La mayoría de los pacientes se presenta con una masa renal descubierta después de una evaluación de hematuria o dolor, o como un dato incidental durante un trabajo de imagenología de un problema no relacionado. El diagnóstico diferencial de RCC incluye otras lesiones renales sólidas. La mayor parte de las masas renales son quistes simples. Una vez que el diagnóstico de un quiste se ha confirmado mediante US, no se requiere evaluación adicional si el paciente está asintomático. Datos equívocos o la presencia de calcificación dentro de la masa requiere evaluación adicional mediante CT. Una amplia variedad de entidades patológicas aparecen como masas sólidas en CT, y la diferenciación de lesiones benignas de las malignas suele ser difícil. Los datos en la CT que sugieren cáncer con amputación de una parte del sistema colector, presencia de calcificación, una interfaz más definida entre el parénquima renal y la lesión, invasión en la grasa perirrenal o estructuras adyacentes, y la presencia de adenopatía periaórtica anormal en enfermedad metastásica distante. La frecuencia de lesiones benignas entre masas renales < 7 cm es hasta de 16 a 20% (Duchene, *et al.*, 2003; Snyder, *et al.*, 2006). En pocas ocasiones masas > 7 cm son benignas.

Algunas lesiones características pueden definirse usando criterios de CT en combinación con datos clínicos. Es posible identificar con facilidad angiomiolipomas (con componentes grandes de grasa) mediante la atenuación baja de áreas que suelen producirse debido a contenido sustancial de grasa. Puede sospecharse con firmeza un absceso renal en un paciente que se presenta con fiebre, dolor en la fosa renal, piuria y leucocitosis, y deben realizarse una aspiración con aguja y un cultivo en una etapa temprana. Otras masas renales benignas (además de las ya descritas) son granulomas y malformaciones arteriovenosas. El linfoma renal (linfoma de Hodgkin y de no Hodgkin), el carcinoma de células de transición de la pelvis renal, el cáncer suprarrenal y las metástasis (por lo general de cáncer primario de pulmón o mama) son posibilidades diagnósticas adicionales que pueden sospecharse con base en CT y datos clínicos.

Tratamiento

A. Medidas específicas

1. Enfermedad localizada: la extirpación quirúrgica de la lesión en etapa temprana sigue siendo el único tratamiento con posibilidades curativas disponible para pacientes con RCC. El tratamiento apropiado depende casi por completo de la etapa del tumor en la presentación y, por tanto, requiere una evaluación completa para estadificación. El pronóstico de pacientes con enfermedad en etapas T1 a T3a es similar después de nefrectomía radical.

Las nefrectomías radical o parcial son los tratamientos primarios para RCC localizado. El objetivo consiste en lograr la extirpación del tumor y tomar un amplio margen de tejido normal. La nefrectomía radical conlleva la escisión en bloque del riñón y la fascia que lo envuelve (de Gerota), incluida la glándula suprarrenal, la mitad proximal del uréter y los ganglios linfáticos hasta el área de transección de los vasos renales (figura 22.8).

Varias incisiones abiertas proporcionan acceso óptimo para la nefrectomía radical, incluida una incisión subcostal anterior (tipo Chevron unilateral) o toracoabdominal y, en ocasiones, una incisión en la línea media o la clásica incisión en el flanco.

La probabilidad de recurrencia después de nefrectomía radical es de 2 a 3% (Itano, *et al.*, 2000). La resección repetida de recurrencia local aislada puede ser curativa y arrojar un beneficio para la supervivencia (Itano, *et al.*, 2000; Tanguay, *et al.*, 1996). El papel de la linfadenectomía regional en RCC sigue

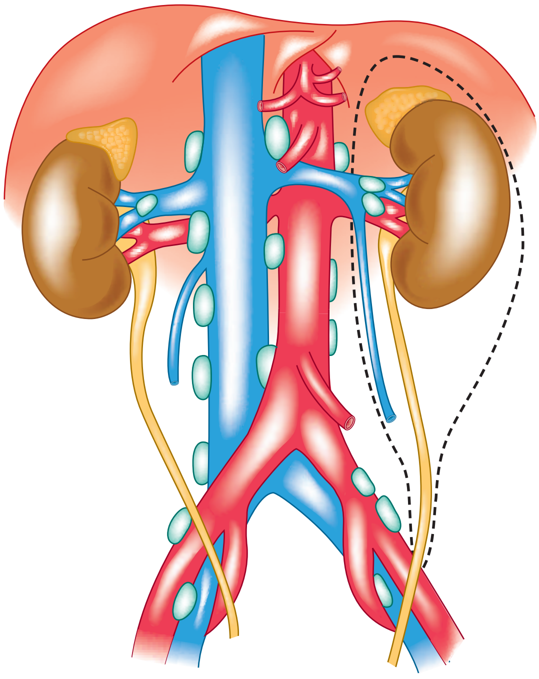


Figura 22.8. Límites de una nefrectomía radical izquierda. La línea punteada representa el margen quirúrgico y la fascia de Gerota.

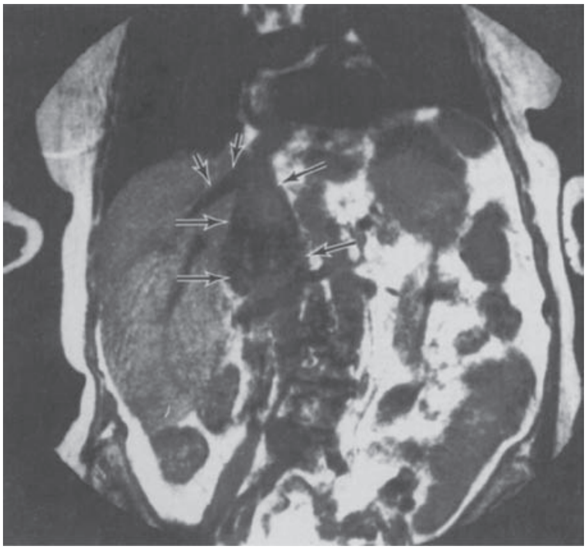
siendo controversial. Entre 18 y 33% de los pacientes sometidos a nefrectomía radical con disección de ganglios linfáticos para RCC tienen identificada la enfermedad metastásica (Skinner, *et al.*, 1988). Aunque varios estudios retrospectivos (Thrasher y Paulson, 1993) y un estudio prospectivo, no aleatorizado (Herrlinger, *et al.*, 1991) sugieren que la linfadenectomía regional puede mejorar la supervivencia en pacientes con RCC T1 a T2. Estudios más recientes que incluyen un estudio prospectivo aleatorizado además de un estudio basado en una población no demostraron ningún beneficio para la supervivencia que pudiera obtenerse mediante la realización rutinaria de linfadenectomía regional, sobre todo en pacientes con enfermedad confinada a un órgano (Blom, *et al.*, 1999; Joslyn, *et al.*, 2005). La extirpación de las glándulas suprarrenales es innecesaria si el tumor no se encuentra en el polo superior, porque en esta instancia la afectación suprarrenal es poco común.

La embolización preoperatoria de la arteria renal (angioinfarto) se ha usado en el pasado como un auxiliar quirúrgico para facilitar la nefrectomía radical, pero debido a que no hay evidencia concluyente de que la embolización preoperatoria en realidad reduce la pérdida sanguínea o facilita la cirugía, su uso debe limitarse a pacientes con tumores muy grandes y puede ser difícil alcanzar la arteria renal en el procedimiento. Además, esta técnica puede ser útil para paliar pacientes con tumores no resecables y síntomas significativos como hemorragia, dolor en la fosa renal o síndromes paraneoplásicos.

Se ha defendido el uso del tratamiento de radiación como un método neoadyuvante (preoperatorio) o adyuvante de la nefrectomía radical, pero no hay evidencia de que el tratamiento de radiación posquirúrgica al lecho renal, esté presente o no un tumor residual, contribuye a la supervivencia prolongada.

El RCC puede invadir los espacios vasculares renales y producir trombos de tumor que se extienden a venas renales, vena cava inferior, venas hepáticas y, en ocasiones, la aurícula derecha. Entre 5 y 10% de los pacientes que se presentan con RCC tienen algún grado de afectación de la vena cava (figura 22.9) (Skinner, *et al.*, 1988). Los pacientes que se presentan con afectación de la vena cava debajo de las venas hepáticas (T3bN0M0) pero sin evidencia de metástasis regional o distante tienen pronóstico similar al de pacientes con enfermedad en etapa T2, cuando se le trata mediante escisión radical. El método quirúrgico para la eliminación de trombos de la vena cava depende por completo del nivel de la extensión cefálica. En general, estos trombos no invaden la pared de la vena cava y, por tanto, puede eliminárseles sin resección de la pared de la vena cava. En el caso de trombos en el tumor que alcanzan el nivel de la aurícula derecha, suele requerirse el uso de un bypass cardiopulmonar.

La nefrectomía radical laparoscópica o robótica y la nefrectomía parcial también pueden realizarse con éxito y seguridad. La primera se está usando cada vez más en pacientes con tumores renales localizados. Este método produce una recuperación más rápida con una eficacia comparable a la de la nefrectomía radical abierta y es ahora el método de elección en pacientes apropiados con tumores < 10 cm y sin extensión local o un trombo en una vena renal o la vena cava (Gill, *et al.*, 2001; Portis, *et al.*, 2002).



▲ **Figura 22.9.** Resonancia magnética nuclear coronal (T1) de un trombo de tumor de vena cava grande (*flechas largas*) en un paciente con adenocarcinoma renal. El trombo se extiende hasta la entrada de las venas hepáticas (*flechas cortas*).

El método para el paciente con RCC bilateral o enfermedad en un solo riñón difiere del método estándar de nefrectomía radical. El RCC bilateral ocurre con una frecuencia hasta de 3% (Smith, 1986). Es obvio que la nefrectomía radical en estos pacientes o en quienes tienen un solo riñón compromete a los pacientes a diálisis a largo plazo o trasplante renal, con las morbididades de estos trastornos. La estadificación de estos pacientes es, en esencia, la misma que ya se delimitó, con la notable excepción de que la angiografía mediante MR o CT suele usarse para evaluar la extensión del tumor dentro del riñón y la anatomía de la arteria renal. Entre las opciones quirúrgicas a la nefrectomía radical se incluyen la nefrectomía parcial abierta o laparoscópica/robótica, la nefrectomía parcial *ex vivo* (cirugía de banco seguida por autotrasplante) (Novick, *et al.*, 1980) y la enucleación de lesiones múltiples (Marshall, *et al.*, 1986). Dada la falta del tratamiento adyuvante curativo, el riesgo de escisión inadecuada y la subsecuente recurrencia de varios métodos que preservan el riñón, la nefrectomía parcial con un margen parenquimatoso adecuado sigue siendo el tratamiento preferido.

La nefrectomía parcial y la resección en cuña con un margen adecuado de parénquima normal se considera el tratamiento quirúrgico primario estándar para pacientes con tumores <4 cm, aun en presencia de un riñón contralateral normal. La recurrencia local de tumor en el mismo riñón va de 0 a 10%, y se encuentra entre 0 y 3% para tumores <4 cm (Hafez, *et al.*, 1997; Morgan y Zincke, 1990; Uzzo y Novick, 2001). En pacientes con múltiples tumores pequeños, como los de la enfermedad de Von Hippel–Lindau, la enucleación del tumor o los tumores también es un método aceptable. El seguimiento a largo plazo muestra que la nefrectomía parcial tiene un resultado similar al de la radical (Herr, 1999). La nefrectomía parcial laparoscópica o robótica para estos tumores pequeños se está usando con más frecuencia. Las principales ventajas de este método sobre la nefrectomía parcial son pérdida menor de sangre, menos dolor y recuperación más rápida.

Los métodos terapéuticos adicionales que se están aplicando cada vez más para el tratamiento de lesiones renales pequeñas, descubiertas de manera incidental, son el uso de crioablación, US enfocada de alta intensidad y ablación mediante radiofrecuencia (Murphy y Gill, 2001). La crioablación con nitrógeno líquido o gas argón, por vía percutánea con el empleo de guía con MRI o por vía de sondas laparoscópicas, ha resultado factible y efectiva en pacientes seleccionados (Gill, *et al.*, 2000; Shingleton y Sewell, 2002). La ablación por radiofrecuencia también se ha logrado mediante el método percutáneo con morbidad mínima en pequeños grupos de pacientes (Pavlovich, *et al.*, 2002). Estos métodos son muy atractivos en pacientes con lesiones pequeñas únicas o múltiples o individuos de mayor edad con muchas comorbilidades. La efectividad a largo plazo de la ablación por radiofrecuencia además de la crioablación parece aceptable (Kimura, *et al.*, 2010). Al parecer, esa crioablación es superior a la radiofrecuencia en control del cáncer a largo plazo. Hemorragia, cicatrización de pelvis renal y fugas de orina se encuentran entre las complicaciones que suelen reportarse con los tratamientos ablativos.

La observación también puede considerarse como un método de tratamiento aceptable para lesiones pequeñas (< 3.0 cm), sobre todo en pacientes de edad avanzada. En un estudio reciente se observó una tasa de crecimiento de 0 a 1.3 cm/año en 40 pacientes con seguimiento, para una media de 3.5 años (Bosniak, 1995), lo que indica que con seguimiento cuidadoso, la espera atenta puede ser apropiada en pacientes seleccionados. Sólo se observó a una tercera parte de las masas renales pequeñas (< 4 cm) en busca de aumento en el tamaño, durante 2 años, y ninguna experimentó progresión de la enfermedad (Volpe, *et al.*, 2004). Esto sugiere aún más que por lo menos una observación inicial es una opción razonable, sobre todo en pacientes de mayor edad con comorbilidades que tal vez no sean adecuadas para cirugía.

2. Enfermedad diseminada: casi 30% de los pacientes con RCC se presenta con enfermedad avanzada. El RCC metastásico tiene una historia natural variable, con índices de supervivencia a 5 años que suelen ser < 10% (Motzer, *et al.*, 1996). Con poca frecuencia, la enfermedad puede tener un curso más prolongado. La diversidad biológica de RCC se ilustra con el índice de respuesta de 6.6% (incluido 3% de pacientes con respuesta completa) en el grupo placebo de un estudio de fase III de interferón-gamma (IFN-γ) en RCC avanzado (Gleave, *et al.*, 1998).

Función de los factores de estratificación: la experiencia con IFN ha llevado a la comprensión de que puede agruparse a los pacientes en tres categorías de riesgo diferentes, lo que predice su supervivencia general de RCC metastásico. El denominado criterio de Motzer, o grupo de riesgo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, estratifica a los pacientes en riesgo bueno, intermedio y malo con base en estado de desempeño, nefrectomía anterior, hemoglobina, lactato deshidrogenasa (LDH) y concentración de calcio (Motzer, *et al.*, 1999). Lo que es importante, aunque IFN ya no se usa en el tratamiento de RCC, es que estos grupos de riesgo se utilizaron para seleccionar diferentes poblaciones de pacientes en el desarrollo de tratamientos dirigidos disponibles en la actualidad (consúltese más adelante).

A. Cirugía: el papel de la nefrectomía radical en el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada se ha reevaluado con base en los resultados de estudios clínicos aleatorizados. En el aspecto histórico, la nefrectomía radical se usó sobre todo como un procedimiento paliativo en el entorno de la enfermedad metastásica para el tratamiento de pacientes con fuerte hemorragia o dolor que no remite. En los últimos 20 años, las observaciones retrospectivas de la posibilidad de nefrectomía para mejorar el resultado de pacientes que reciben tratamiento modificador de la respuesta biológica requirieron una evaluación prospectiva de este efecto. El Southwest Oncology Group realizó un estudio aleatorizado de fase III, en que se sometió al azar a pacientes con RCC avanzada a nefrectomía seguida de interferón-alfa (IFN-α) 2b en comparación con interferón solo. La mediana de supervivencia de los pacientes sometidos a nefrectomía seguida por interferón fue 3 meses mayor, en comparación con quienes sólo recibieron interferón (Flanigan *et*. *al*., 2001). En un estudio similar, más pequeño, aleatorizado conducido en Europa, se encontraron datos similares (Mickisch, *et al.*, 2001). Estos dos estudios sugieren un cambio en el estándar de cuidado para pacientes con RCC metastásico y buen estado de funcionamiento que desean tratamiento sistémico, para que se incluya una nefrectomía antes de tratamiento sistémico. La nefrectomía en presencia de enfermedad metastásica (nefrectomía citorreductora) puede realizarse por vía del método abierto o el laparoscópico. Los pacientes sometidos a nefrectomía laparoscópica pueden tener una estancia más corta en el hospital, menos pérdida sanguínea, y además pueden obtener un tratamiento adyuvante en una etapa más temprana (Rabets, *et al.*, 2004).

El papel continuado de la nefrectomía citorreductora antes del tratamiento sistémico ha recibido escrutinio considerable después de 2004, con la disponibilidad del nuevo tratamiento sistémico orientado (inhibidores de la tirosina cinasa [TKI] del factor de crecimiento endotelial antivascular endothelial [anti-VEGF], e inhibidores MTOR). Mientras que una mayoría de los pacientes que recibieron estos fármacos en estudios clínicos (y en la práctica médica real en 2010) han tenido nefrectomía citorreductora previa, aún no se dispone de una comparación aleatorizada relacionada con el papel de la nefrectomía citorreductora en la prolongación de la supervivencia en la era del tratamiento dirigido. En un estudio clínico continuo en Europa se está examinando esta situación. Los estudios también están examinando el papel del tratamiento orientado neoadyuvante antes de la nefrectomía citorreductora.

Los pacientes que se presentan con un sitio metastásico único, sobre todo en el pulmón, que es adecuado para resección quirúrgica, pueden ser los candidatos para nefrectomía combinada y eliminación del foco metastásico (Hoffman, *et al.*, 2005). Este método puede producir índices de supervivencia a 5 años de 30 a 40%, y los pacientes que desarrollan metástasis de pulmón solitaria metacrónica tienen mejor pronóstico (Hoffman, *et al.*, 2005). En pacientes que están destinados a recibir tratamiento adyuvante, aun la resección limitada de metástasis puede arrojar una supervivencia mejorada que destaca aún más el posible beneficio de la citorreducción del tumor (Vogl, *et al.*, 2006).

El papel importante de la resección quirúrgica de la metástasis encefálica solitaria se ha resaltado mediante varios estudios aleatorizados que muestran una mejora en la supervivencia de los pacientes con metástasis encefálica solitaria sometidos a resección quirúrgica y a radioterapia de todo el encéfalo, en comparación con pacientes que sólo reciben tratamiento de radiación (Patchell, *et al.*, 1990; Vecht, *et al.*, 1993).

B. RADIOTERAPIA: la radioterapia es un método importante en la paliación de pacientes con RCC metastásico. A pesar de la creencia de que RCC es un tumor más o menos radiorresistente, hasta en dos terceras partes de los pacientes se ha reportado paliación efectiva de la enfermedad metastásica en encéfalo, hueso y pulmones (Fossa, *et al.*, 1982; Onufrey y Mohiuddin, 1985).

C. MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA: el uso de RCC metastásico como modelo para la investigación de varios modificadores de la respuesta biológica fue una consecuencia de la falta de quimioterapia efectiva y de las “excentricidades” biológicas reconocidas desde hace mucho para este tumor. La regresión espontánea del RCC metastásico es un evento bien conocido, pero raro (Kavoussi, *et al.*, 1986; Vogelzang, *et al*, 1992). Aunque no existe evidencia específica, muchos creen que este fenómeno tiene mediación inmunitaria.

Estudios que usan interferón leucocitario humano purificado de manera parcial en cáncer renal se reportaron por primera vez en 1983, con estudios posteriores en que se usó interferón linfoblastoide humano y, más adelante, interferón-alfa recombinante (r-IFN-α). Varias dosis y programaciones de r-IFN-α han mostrado índices de respuesta general reproducibles de 10 a 15% en cáncer renal avanzado (Pastore, *et al.*, 2001). Se ha mostrado un impacto modesto en la supervivencia en estudios aleatorizados de IFN-α. El Medical Research Council comparó IFN-α con acetato de medroxiprogesterona y encontró una mejora en la mediana de supervivencia de 2.5 meses a favor del grupo de IFN-α (Medical Research Council Renal Cancer Collaborators, 1999). En otros estudios grandes aleatorizados no se ha logrado demostrar una ventaja en la supervivencia con IFN-α en comparación con otros modificadores biológicos (Motzer, *et al.*, 2000; Negrier, *et al.*, 1998). IFN-α suele administrarse 3 a 5 días a la semana como una inyección subcutánea. Los pacientes con más probabilidades de obtener un beneficio clínico del tratamiento con interferón son quienes tienen una carga tumoral mínima (es decir, extirpación del tumor renal primario), metástasis pulmonar o ganglionar única, y un excelente estado de desempeño. Dada la modesta actividad del interferón en pacientes con enfermedad avanzada, se han conducido estdios de interferón administrado en el entorno adyuvante a pacientes en alto riesgo de recurrencia, pero no se ha mostrado beneficio clínico (Pizzocaro, *et al.*, 2001; Trump, *et al.*, 1996). La experiencia con interferones beta y gamma ha sido menos extensa. En 1989, Aulitzky y colaboradores reportaron un índice de respuesta de 30% en un estudio de IFN-γ de dosis baja (Aulitzky, *et al.*, 1989). Por desgracia, los estudios posteriores, incluido uno de fase III, han mostrado índices de respuesta de < 10% (Gleave, *et al.*, 1998).

La interleucina-2 (IL-2), un factor de crecimiento de linfocitos T, se identificó por primera vez en 1976. El IL-2 recombinante fue durante mucho tiempo el único fármaco aprobado por la US Food and Drug Administration para pacientes con carcinoma renal avanzado. La aprobación se basó en varios estudios no aleatorizados que mostraron índices de respuesta general para IL-2 en altas dosis en el rango de 15% y un índice de respuesta completa de 5%, lo que lleva a que se vean algunos sobrevivientes a largo plazo con este tratamiento. La amplia variabilidad en los índices de respuesta a IL-2 es, tal vez, una función de la selección del paciente. Fyfe y colaboradores (1995) reportaron una evaluación retrospectiva de 255 pacientes tratados con dosis elevadas de IL-2 y se encontró que una puntuación de desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group de 0 fue un predictor significativo de respuesta clínica. En épocas más recientes, el Citokine Working Group presentó los resultados del estudio SELECT, que se diseñó para evaluar de manera prospectiva factores de predicción para respuesta a IL-2 en dosis elevada. Este estudio mostró que, en pacientes seleccionados de manera óptima, los índices de respuesta pueden ser hasta de 30%, y los criterios óptimos son histología de células claras y puntuación buena o intermedia de UCLA SANI (que toma en cuenta cantidad de sitios metastáticos, función tiroidea, estado de ganglios linfáticos, síntomas constitucionales e histología). (Mc Dermott, *et al.*, 2001).

Los estudios aleatorizados en que se comparan IFN-α, IL-2 y IL-2 más INF-α han mostrado índices de respuesta objetivos más elevados al tratamiento de combinación, sin diferencia en la supervivencia y toxicidad más elevada de manera significativa relacionada con la combinación (Negrier, *et al.*, 1998). Los regímenes de bioquimioterapia se han evaluado con un estudio de fase III que no muestra ventaja para la combinación de IL-2, IFN-α, y fluorouracilo en comparación con IL-2 y IFN (Negrier, *et al.*, 2000).

Con el advenimiento de la era del tratamiento dirigido para RCC (sección siguiente), y dados los bajos índices de respuesta para IFN, y las toxicidades significativas de IL-2 en dosis elevadas (a pesar de ser el único tratamiento a la fecha con posibilidades de respuestas perdurables), los tratamientos de inmunoterapia se ofrecen en la actualidad a una minoría de pacientes seleccionados de manera cuidadosa y en centros con experiencia.

D. TRATAMIENTO DIRIGIDO: se ha presentado un avance significativo en el desarrollo de varios antiangiogénicos e inhibidores de la tirosina cinasa y otros activadores del ciclo celular en RCC, y en la actualidad seis fármacos tienen aprobación de la FDA para tratamiento de RCC metastásico en diferentes entornos y uso de rutina en la práctica clínica. Al parecer, tanto los RCC heredados como los esporádicos tienen mutaciones en el gen VHL que producen pérdida del producto del gen. Esto causa concentraciones elevadas de factor-alfa inducible por hipoxia que a su vez promueve la expresión incrementada de VEGF y promueve la angiogénesis.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que fija e inactiva VEGF A. Ha mostrado la capacidad de producir respuestas parciales, demorar el avance de la enfermedad y mejorar la supervivencia en pacientes con cáncer renal avanzado (Yang, *et al.*, 2003). Los estudios aleatorizados que comparan IFN con la combinación de IFN y bevacizumab han mostrado la superioridad de la combinación en términos de supervivencia libre de progresión (Escudier, *et al.*, 2010; Rini, *et al.*, 2010).

Los TKI antiVEGF son pequeñas moléculas que están disponibles por vía oral. En la actualidad, la FDA ha aprobado sorafenib, sunitinib y pazopanib. Los dos últimos han mostrado una actividad significativa en el entorno de primera línea con índices de respuesta más elevados y supervivencia libre de progresión más prolongada en comparación con IFN o placebo (Motzer, *et al.*, 2007; Sternberg, *et al.*, 2010). Se demostró que sorafenib tiene actividad en pacientes que han recibido antes inmunoterapia con citocina. (Escudier, *et al.*, 2009). La administración de TKI antiVEGF requiere experiencia significativa en el tratamiento de toxicidades, como hipertensión, diarrea, exantema, reacciones dérmicas en pies y manos, anormalidades cardiacas y muchas otras. No todos los fármacos de esta clase muestran las mismas toxicidades o la misma frecuencia. La mayor parte de los pacientes que participaron en estudios clínicos con TKI tuvieron histología de células claras y nefrectomía citorreductora previa.

Los inhibidores de MTOR son otra clase importante de fármacos con actividad contra RCC. La vía de MTOR interactúa con la de VEGF en el nivel molecular y es otro contribuyente a la angiogénesis en RCC. El temsirolimus fue el primer inhibidor de MTOR en ser aprobado por la FDA y se ha mostrado que prolonga la supervivencia en pacientes con cáncer renal avanzado que se presentan con mal riesgo o varios sitios de metástasis (Hudes, *et al.*, 2007). En el estudio de fase III que muestra la eficacia del temsirolimus también se incluyó de manera notable a varios pacientes con histología de células no claras, un dato raro en los estudios de TKI. Más adelante, everolimus fue aprobado por la FDA con base en su capacidad para prolongar la supervivencia libre de progresión como tratamiento de segunda línea para pacientes con RCC de células claras metastásicas (Motzer, *et al.*, 2010). Los inhibidores de MTOR pueden causar úlceras bucales, fatiga, neumonitis e hipertrigliceridemia, entre otros efectos secundarios.

Dados todos los fármacos disponibles para RCC metastásico en 2010, son muchos los desafíos futuros para comprender cuál es la mejor secuencia de tratamientos para pacientes que sufren de RCC avanzado hoy en día. La naturaleza secuencial de los tratamientos también dificulta la prueba de los beneficios para la supervivencia general con cada fármaco individual en un estudio clínico. La creencia actual es que la supervivencia general de pacientes con RCC metastásico ha aumentado con el tiempo, acercándose a una mediana de supervivencia general de 2 años (en oposición a un año en la era del interferón). También se ha destacado que muchos de los beneficios clínicos vistos con los fármacos dirigidos no está evidenciada por la reducción del tumor (índices de respuesta, que suelen ser modestas), sino, en cambio, por un incremento en los beneficios en la duración del control de tumor (supervivencia libre de progresión y supervivencia general proyectada). Por último, al tomar decisiones acerca de cuál tratamiento sistémico usar con un paciente específico, se toman en consideración muchos factores como estado de funcionamiento, histología, sitios y cantidad de metástasis, modo de administración, tolerancia anticipada a cada fármaco individual, línea de tratamiento, y consideraciones socioeconómicas y de estudios clínicos.

B. Cuidado de seguimiento

No hay un acuerdo universal sobre la frecuencia o los estudios necesarios en el cuidado de seguimiento de pacientes con RCC. Un programa de seguimiento específico de la etapa está recomendado para pacientes sometidos a nefrectomía radical o parcial (Levy, *et al.*, 1998; Hafez, *et al.*, 1997). Los pacientes con enfermedad en etapa T1 necesitan un seguimiento menos estricto con radiografías torácicas anuales y análisis de la función renal y hepática. Quienes padecen enfermedad en etapa T2 o T3 requieren seguimiento más frecuente a intervalos de 3 o 6 meses, por lo menos, en el periodo posoperatorio temprano. También deben obtenerse CT repetidas del abdomen, sobre todo en quienes han sido sometidos a nefrectomía parcial, para descartar recurrencia local. Los pacientes con enfermedad metastásica que no han sido sometidos a tratamiento necesitan seguimiento continuo para proporcionarles un cuidado de soporte apropiado.

▶ Pronóstico

El pronóstico de los pacientes se relaciona de manera más evidente con la etapa de la enfermedad a la presentación. En estudios recientes se mostraron índices de supervivencia a 5 años para pacientes con enfermedad en etapa T1 a T2 en el rango de 80 a 100%, y con etapa T3 en el de 50 a 60%. Los pacientes que se presentan con enfermedad metastásica tienen un pronóstico más deficiente, con un índice de supervivencia a 5 años de sólo 16 a 32%.

NEFROBLASTOMA (TUMOR DE WILMS)

El nefroblastoma, también conocido como tumor de Wilms, es el tumor renal sólido más común de la infancia, y representa casi 5% de los cánceres infantiles. Al año, se reportan casi 650 nuevos casos. La edad en que se presenta con más frecuencia es el tercer año de vida, y no hay predilección por el género. La enfermedad se ve en todo el mundo con una edad inicial y una distribución de género similares. Los tumores suelen ser unicéntricos, pero ocurren en cualquier riñón con la misma frecuencia. En 5% de los casos los tumores son bilaterales.

Los tumores de Wilms se presentan en formas familiares y no familiares. El grupo National Wilms Tumor Study (NWTS) documentó la ocurrencia de un tumor de Wilms familiar en casi 1% de los casos (Breslow y Beckwith, 1982). Aunque se trata de una neoplasia rara, el tumor de Wilms se ha vuelto un modelo muy importante para el estudio de la tumorogénesis y se ha vuelto una neoplasia prototípica para los estudios clínicos en equipo, y casi 85% de todos los nuevos casos diagnosticados en Estados Unidos se inscriben en los protocolos del grupo NWTS (Beckwith, 1997). Casi 10% de los pacientes con tumores de Wilms tienen malformaciones congénitas reconocidas. Entre los trastornos más comunes relacionados con un tumor de Wilms están el síndrome de WAGR (Wilms, aniridia, malformación genitourinaria, retraso mental), síndromes de sobrecrecimiento, como el de Beckwith–Wiedemann, e hemihipertrofia aislada, además de tratamientos no relacionados con el sobrecrecimiento, como aniridia aislada y trisomía 18 (Weiner, *et al.*, 1998). Las anormalidades genitourinarias como hipospadias, criptorquidismo y fusión renal se encuentran en 4.5 a 7.5% de los pacientes con tumor unilateral de Wilms y en hasta 13.4% de quienes tienen enfermedad bilateral (Breslow, *et al.*, 1993). Algunos de estos síndromes genéticos están relacionados con alteraciones en el gen WT1, pero es posible que también intervengan otros genes como IGF1, H19 y p57 (Beckwith–Wiedemann).

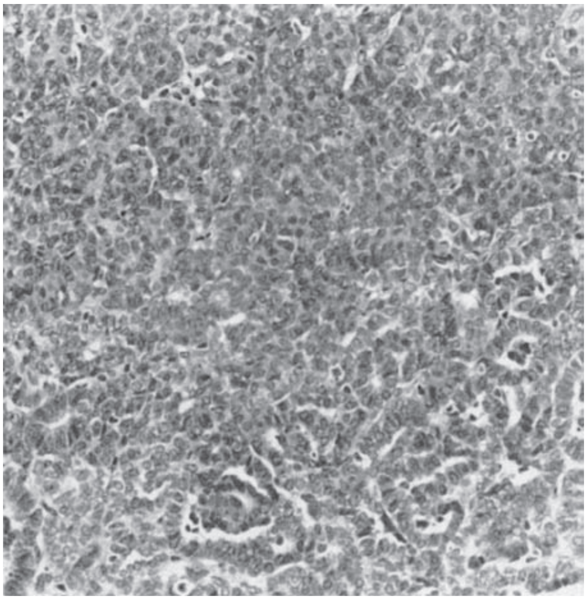
Etiología

En 1972, Knudson y Strong propusieron una hipótesis doble para explicar la edad temprana de inicio y la presentación bilateral en niños con antecedentes familiares de tumor de Wilms. En esta hipótesis, la patogénesis de la forma esporádica del tumor de Wilms se debe a dos mutaciones postcigóticas en una sola célula. En contraste, la forma familiar de la enfermedad surge después de una mutación precigótica y un evento postcigótico posterior. El análisis cariotípico de pacientes con tumor de Wilms en varios estudios de malformaciones congénitas y pérdida de heterocigosidad ayudó a identificar una región en el brazo corto del cromosoma 11 (11p13) (Huff, 1994; Riccardi, *et al.*, 1978). En última instancia, este trabajo llevó a la identificación de un gen relacionado con el desarrollo del tumor de Wilms (WT1), que se correlaciona con el cromosoma 11p13 (Coppes, *et al.*, 1994). Aunque alteraciones en este gen se han relacionado con el tumor de Wilms y con anormalidades genitourinarias, sólo se ha encontrado que 5 a 10% de tumores de Wilms tienen mutaciones de WT1 (Varanasi, *et al.*, 1994). Los estudios de vinculación genética de familias con susceptibilidad heredada a tumores de Wilms sugieren que existen otros genes relacionados con él (Weiner, *et al.*, 1998).

Patogénesis y patología

En 1990, Beckwith y colaboradores propusieron una nomenclatura simplificada y una clasificación de lesiones precursoras del tumor de Wilms conocida como descanso nefrogénico (NR). Se identificaron dos categorías distintas de NR y se designaron como NR perilobular y NR intralobular. Un concepto del desarrollo del tumor de Wilms proponía que cierto NR se presenta durante muchos años, y algunos emprenden involución y esclerosis y otros dan lugar a tumores de Wilms (Beckwith, 1997; Beckwith, *et al.*, 1990). El tumor de Wilms típico consta de elementos blastémicos, epiteliales y estrómicos en diversas proporciones (figura 22–10). Se han descrito tumores compuestos de blastema y estroma o de blastema solo. También se han descrito formas tubulares y papilares puras que son muy similares al RCC papilar.

El NWTS correlacionó muestras patológicas con resultados clínicos y dividió varias características histológicas en grupos de pronóstico favorable y desfavorable. En el subgrupo desfavorable se incluyen tumores que contienen elementos focales o difusos de células anaplásicas u otras dos entidades neoplásicas que no se consideran variantes del tumor de Wilms, sarcoma de células claras del riñón y tumor rabdoide del riñón (Beckwith, 1997; Beckwith y Palmer, 1978). Los tumores con histología favorable abarcan todos los tumores de Wilms sin anaplasia. Los tumores anaplásicos están caracterizados por atipia nuclear extrema, hiperdiploidia y cuantiosas translocaciones complejas. La anaplasia ocurre en 5% de los tumores de Wilms y la incidencia aumenta con la edad. Es más común en niños estadounidenses de raza negra y está vinculado con mutaciones en p53 (Bardesey, *et al.*, 1994). La presencia de anaplasia difusa indica un peor pronóstico, comparado con la anaplasia focal.



▲ **Figura 22.10.** Tumor de Wilms con estructuras tubular/glomeruloides características, y blastema (ampliación original, ×40).

En el aspecto macroscópico, los tumores de Wilms suelen ser grandes, multilobulados y de color gris o arenoso, con áreas focales de hemorragia y necrosis. En ocasiones, se ve una seudocápsula fibrosa. La diseminación del tumor puede ocurrir por extensión directa a través de la cápsula renal, de manera hematogénica a través de la vena renal y la vena cava, o por diseminación linfática. Hay metástasis en el diagnóstico de 10 a 15% de los pacientes; los pulmones (85 a 95%) y el hígado (10 a 15%) son los sitios más comunes de afectación. Los ganglios linfáticos regionales se ven afectados hasta en 25% de los pacientes. Las metástasis en huesos y encéfalo son poco comunes.

Estadificación del tumor

El sistema de estadificación NWTS se usa de manera más amplia y está basado en datos quirúrgicos y patológicos. La clasificación original se usó en los primeros y segundos estudios de NWTS y se modificó para NWTS III (D'Angio, *et al.*, 1989). Modificaciones adicionales se han introducido a la estadificación en el estudio NWTS V.

Etapa I: tumor limitado al riñón y escindido por completo. Sin penetración de cápsula renal o afectación de vasos de senos renales. El tumor no se ha roto antes o después de la escisión. No hay tumor residual evidente más allá de los márgenes de la resección.

Etapa II: el tumor se extiende más allá del riñón pero se extirpa por completo. Hay penetración a través de la superficie externa de la cápsula renal, invasión de vasos de senos renales, biopsia de tumor antes de la extirpación o derrame de tumor durante la escisión. No hay tumor residual evidente en los márgenes de escisión o más allá, ni afectación de ganglios linfáticos.

Etapa III: tumor residual no hematogénico confinado al abdomen. Puede haber una o más de las siguientes características: a) afectación de ganglios linfáticos regionales; b) contaminación peritoneal difusa por el tumor, como derrame del tumor más allá de la fosa renal antes o durante la cirugía, o por crecimiento del tumor que ha penetrado a través de la superficie peritoneal; c) se encuentran implantes en las superficies peritoneales; d) el tumor se extiende más allá de los márgenes quirúrgicos de manera macro o microscópica; e) el tumor no es resecable por completo debido a infiltración local en estructuras vitales; f) el derrame del tumor no confinado a la fosa renal ocurrió antes o durante el procedimiento quirúrgico; g) trombo de tumor transectado.

Etapa IV: metástasis hematogénica a pulmón, hígado, hueso y encéfalo.

Etapa V: afectación renal bilateral durante el diagnóstico. Debe tratarse de estadificar cada lado, de acuerdo con los criterios recién establecidos sobre la base de la extensión de la enfermedad antes de la biopsia.

▶ Datos clínicos

A. Síntomas y signos

El diagnóstico de tumor de Wilms suele hacer con más frecuencia después del descubrimiento de una masa asintomática por parte de un familiar o un médico durante una exploración física de rutina. Entre los síntomas comunes a la presentación se incluyen dolor y distensión abdominales, anorexia, náuseas y vómito, fiebre y hematuria. El signo más común es una masa abdominal. Se observa hipertensión en 25 a 60% de los casos, causada por concentraciones elevadas de renina (D'Angio, *et al.*, 1982; Pizzo, *et al.*, 1989). Hasta 30% de los pacientes muestran hematuria y puede ocurrir coagulopatía en 10%.

B. Análisis de laboratorio

El análisis de orina puede mostrar evidencia de hematuria, y es probable que esté presente anemia, sobre todo en pacientes con evidencia de hemorragia subcapsular. Pacientes con metástasis hepática pueden tener químicas séricas anormales.

C. Radiología

Se realizan US y CT abdominales al principio para evaluar la masa. Se realiza CT abdominal si se sospecha tumor de Wilms, y puede ser útil para proporcionar información relacionada con la extensión del tumor, el estatus del riñón contralateral y la presencia de adenopatía regional. La CT sigue siendo una técnica imperfecta, con un índice alto de falsos positivos para invasión hepática en tumores del lado derecho, y 7% de los casos de tumores de Wilms bilaterales sincrónicos con confirmación quirúrgica se pasan por alto en las CT preoperatorias en el NWTS IV (Ritchey, *et al.*, 1995).

En ocasiones, la MRI abdominal puede ser útil para distinguir entre NR y tumor de Wilms, pero de otra manera no se indica de manera rutinaria. La MRI también puede proporcionar información importante para definir la extensión del tumor en la vena cava inferior, incluidos los que tienen extensión intracardiaca. La MRI se ve limitada porque no hay medio de contraste intestinal, y su uso en niños requiere sedación (Babyn, *et al.*, 1995).

La radiografía torácica sigue siendo la exploración inicial de elección para evaluar la presencia de metástasis pulmonar. El papel de una CT torácica aún causa controversia, y tal vez no esté indicada para uso de rutina en pacientes de bajo riesgo; sin embargo, cuando se hace junto con una CT abdominal, la torácica puede proporcionar información clínica útil en pacientes en alto riesgo. Si se ven metástasis pulmonares en radiografías torácicas, la CT torácica no altera el tratamiento actual. Sin embargo, la necesidad de CT torácica en pacientes con resultados negativos de radiografías torácicas sigue causando controversia, porque no queda claro si las lesiones detectadas por la CT sola requieren tratamiento más agresivo (Weiner, *et al.*, 1998).

D. Biopsia por punción

La biopsia preoperatoria sólo está indicada por rutina en tumores que parecen demasiado grandes como para una resección primaria segura y para los que se ha planeado quimioterapia o radioterapia prequirúrgica.

▶ Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de una masa en la fosa renal en un niño incluye hidronefrosis, riñones quísticos, neuroblastoma intrarrenal, nefroma mesoblástico y varios sarcomas muy raros.

La ecografía puede confirmar la presencia de hidronefrosis y permite evaluar la presencia de riñones quísticos. El neuroblastoma, aunque tiene una patología distinta de la del tumor de Wilms, suele presentarse en el abdomen como una masa que surge de las glándulas suprarrenales o los ganglios nerviosos paraespinales. Los neuroblastomas son indistinguibles por medios radiográficos de los tumores de Wilms, pero tienen varias características que ayudan a su diferenciación. En contraste con los tumores de Wilms, que suelen estar confinados a un lado del abdomen, los neuroblastomas a menudo cruzan la línea media. Los tumores de Wilms son masas intrarrenales y en raras ocasiones causan un cambio en el eje del riñón, mientras que los neuroblastomas pueden causar un desplazamiento hacia fuera y hacia abajo del riñón (lirio marchito). Es más probable que los niños con neuroblastomas se presenten con metástasis, y estos tumores tienen una frecuencia más alta de calcificación observada en las radiografías. Además, los neuroblastomas pueden producir varios marcadores de tumor, como ácido vanililmandélico y otras catecolaminas que no se ven en pacientes con tumor de Wilms (Pizzo, *et al.*, 1989).

Los nefromas mesoblásticos son hamartomas benignos y no pueden distinguirse de los tumores de Wilms antes del procedimiento quirúrgico. Se ven con más frecuencia en el periodo neonatal y suelen identificarse mediante patología quirúrgica después de la nefrectomía. El tumor puede presentarse en adultos (Truong, *et al.*, 1998).

▶ Tratamiento

El objetivo del tratamiento consiste en proporcionar el índice de cura más elevado posible con la menor morbidad relacionada con el tratamiento. Mejoras significativas en los índices de supervivencia para niños con tumor de Wilms se han alcanzado mediante una mejor comprensión de la enfermedad y un método multimodal de tratamiento, recomendado por el National Wilms Tumor Registry (NWTS), que incorpora cirugía, radioterapia y quimioterapia.

A. Medidas quirúrgicas

En el caso de pacientes con afectación unilateral del riñón cuyos tumores se consideran resecables por medios quirúrgicos (tumores que no cruzan la línea media ni afectan vísceras adyacentes), la nefrectomía radical por medio de una incisión transabdominal es el procedimiento de elección.

La linfadenectomía retroperitoneal no tiene un valor probado y no está recomendada. Sin embargo, la biopsia de ganglios linfáticos regionales (hilio renal y ganglios paraaórticos) y la exploración cuidadosa del riñón opuesto y el resto del abdomen proporcionan datos cruciales para estadificación y pronóstico. La extensión del tumor a la vena cava debe extirparse a menos que haya evidencia de obstrucción total. Es posible intentar la escisión del tumor que se extiende a órganos adyacentes, si es factible. La escisión completa de todos los tumores permitiría un ajuste hacia abajo en la estadificación y reduciría la cantidad de quimioterapia adicional. Un punto importante que se debe destacar durante la extirpación quirúrgica es evitar el derrame porque hay evidencia de que esto aumenta la recurrencia abdominal de enfermedad (Ross y Kay, 1999; Shamberger, *et al.*, 1999).

Un niño con tumor de Wilms bilateral, al igual que un adulto con RCC bilateral, requiere un método individualizado. A los pacientes con tumores con histología favorable puede tratárseles a menudo con quimioterapia preoperatorio seguida de cirugía con preservación del riñón (Kumar, *et al.*, 1998). En pacientes para quienes se ha planeado quimioterapia previa a la cirugía, lo indicado es una biopsia para diagnóstico y estadificación (Blute, *et al.*, 1987). En algunos centros, se ha probado que la biopsia por aspiración con aguja es una herramienta confiable para el diagnóstico cuando la evalúa un patólogo experimentado (Hanash, 1989). En pacientes con tumores con histología desfavorable, el método terapéutico consta de cirugía agresiva seguida de quimioterapia y radioterapia.

B. Quimioterapia

El tumor de Wilms se ha reconocido desde hace mucho como una neoplasia quimiosensitiva. En estudios aleatorizados multicéntricos consecutivos conducidos por el National Wilms' Tumor Study Group (NWTSG), a partir de la década de 1960, se han explorado con cuidado varias estrategias de tratamiento para determinar el papel de varios antineoplásicos y la integración de cirugía y radioterapia, con el objetivo de optimizar respuestas y curar mientras se reduce al máximo la toxicidad del tratamiento. Estudios actuales están concentrados en esfuerzos continuos por reducir al máximo la toxicidad (sobre todo al reducir la duración del tratamiento quimioterápico y la eliminación de la radioterapia) en los subgrupos favorables con índices de cura impresionantes, y la modificación de esfuerzos en subgrupos de mal riesgo para mejorar la respuesta y la supervivencia.

Se somete a los pacientes con tumores con histología favorable o anaplásica en etapa I y con histología favorable en etapa II a resección quirúrgica, y reciben quimioterapia adyuvante con combinaciones de vincristina y dactinomicina sin radioterapia. A los pacientes con tumores con histología favorable en etapa III y IV se les somete a resección quirúrgica, y reciben tratamiento adyuvante con vincristina, dactinomicina y doxorrubicina, con radioterapia adyuvante. Los pacientes que presentan tumores con histología anaplásica en sentido focal en etapas II a IV reciben tratamiento similar a quienes tienen tumores con histología favorable en etapa avanzada. En el NWTS V, los pacientes con tumores anaplásicos en etapa II a IV están recibiendo vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida y etopósido (Kalapurakal, *et al.*, 2004). Los regímenes de quimioterapia de último recurso incluyen fármacos como ciclofosfamida, ifosfamida, carboplatino y etopósido. En el caso de tumores de Wilms en etapa V o bilaterales, el diagnóstico se establece mediante biopsias bilaterales seguidas de quimioterapia. La cirugía de segunda revisión puede ser necesaria para reevaluar la respuesta 6 a 8 semanas después de la quimioterapia. Pueden intentarse procedimientos de preservación renal, pero el índice de insuficiencia es alto.

C. Radioterapia

Desde hace mucho se ha reconocido al tumor de Wilms como radiosensible. A pesar de la eficacia probada de la radioterapia en niños, su uso se complica debido a su potencial para alterar el crecimiento y sus toxicidades cardiacas, pulmonares y hepáticas reconocidas. El desarrollo de combinaciones efectivas de quimioterapia ha reemplazado casi por completo a la radioterapia en el entorno prequirúrgico. El primero y segundo estudios de NWTS mostraron que la radioterapia preoperatoria no era necesaria en pacientes con enfermedad con histología favorable en etapa I. En NWTS III no se logró mostrar una ventaja para la radioterapia posquirúrgica en pacientes con enfermedad favorable en etapa II y se encontró que el índice de recaída de pacientes con enfermedad en etapa III no era diferente para pacientes que recibían 1000 cGy en comparación con los 2000 cGy tradicionales (D'Angio, *et al.*, 1989). La radiación posquirúrgica se recomienda en pacientes con enfermedad en etapa III o IV con histología favorable, etapas II a IV con anaplasia focal y sarcoma de células claras, y todas las etapas de tumor rabdoide del riñón (Weiner, *et al.*, 1998).

Pronóstico

El método multimodal del tratamiento de niños con tumores de Wilms ha mejorado de manera significativa los resultados. La supervivencia a cuatro años de pacientes con tumor de Wilms con histología favorable se aproxima ahora a 90% (Weiner, *et al.*, 1998). Los factores de pronóstico negativo más importantes siguen siendo los subtipos histológicos desfavorables (sarcoma de células claras, tumores rabdoides y anaplásicos). Aunque la adición de doxorrubicina en NWTS III mejoró de manera significativa el índice de supervivencia a dos años en pacientes con sarcomas de células claras (61.5 a 90.3%), no afectó la supervivencia de niños con tumores rabdoides. El análisis de pacientes con tumores de Wilms bilateral registrados con NWTS II y III reveló un índice de supervivencia a tres años de 82% (Blute, *et al.*, 1987).

Entre los desafíos futuros se incluyen mejoras en el tratamiento de pacientes con tumores anaplásicos (etapas II a IV), sarcoma de células claras y tumores rabdoides, además de esfuerzos por mejorar los resultados en tumores con histología favorable mientras se reducen las toxicidades a corto plazo y tardías. La toxicidad a largo plazo en estos pacientes incluye insuficiencia renal, toxicidad cardiaca con insuficiencia cardiaca congestiva debida a quimioterapia, e irradiación hacia el pulmón, además de riesgo más elevado de cánceres secundarios.

TUMORES RENALES SECUNDARIOS

El riñón es un sitio frecuente de diseminación metastásica de tumores sólidos y hematológicos. Wagle y colaboradores (1975) revisaron 4 413 autopsias en un centro oncológico importante y encontraron 81 casos (18%) de carcinoma renal secundario (se excluyeron los tumores hematológicos). El sitio primario más frecuente de cáncer fue el pulmón (20%), seguido de mama (12%), estómago (11%) y renal (9%). Los autores observaron que las metástasis al parénquima renal solían mostrar invasión capsular y estrómica con preservación de la pelvis renal y que se encontró afectación renal bilateral secundaria en casi 50% de los casos.

La albuminuria y la hematuria son datos más o menos comunes en pacientes con metástasis renal secundaria; sin embargo, el dolor y la insuficiencia renal son raros (Olsson, *et al.*, 1971; Wagle, *et al.*, 1975). La enfermedad metastásica secundaria en los riñones tiende a ser un evento tardío, a menudo en el entorno de enfermedad muy diseminada, que suele portar un pronóstico malo. El tratamiento está determinado por la respuesta de la neoplasia primaria; es decir, es más probable que respondan los pacientes con cánceres de mama y ováricos para los que hay tratamiento efectivo que los pacientes con cánceres primarios de pulmón o gástricos.

En las series de autopsias se ha reportado que la invasión renal con evidencia clínica por linfoma es de 0.5 a 7%, y que los índices de linfoma de Hodgkin y de no Hodgkin tienen una distribución equitativa (Goffinet, *et al.*, 1977; Weimar, *et al.*, 1981). La afectación renal suele encontrarse en la forma de nódulos tumorales bilaterales, múltiples y discretos. La afectación renal por linfoma de no Hodgkin suele estar caracterizada por datos histológicos difusos, agresivos (es decir, células grandes y difusas) en el entorno de la enfermedad extendida. El tratamiento suele constar de quimioterapia de combinación, con pronóstico similar al de pacientes sin afectación renal pero con linfomas muy diseminados y agresivos (Geffen, *et al.*, 1985).

BIBLIOGRAFÍA

Anderson EE, Hatcher PA: Renal angiomyolipoma. Probl Urol 1990; 4:230.

Aulitzky W *et al.*: Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a biologically active dose of recombinant interferon-gamma. J Clin Oncol 1989; 7:1875.

Avila NA *et al.*: Lymphangioleiomyomatosis: Abdominopelvic CT and US findings. Radiology 2000; 216:147.

Babyn P *et al.*: Imaging patients with Wilms' tumor. Hematol Oncol Clin North Am 1995; 9:1217.

Bachor R *et al.*: Positron emission tomography in the diagnosis of renal cell carcinoma. Urologe A 1996; 35:146.

Bardesey N *et al.*: Anaplastic Wilms tumor: A subtype displaying poor prognosis harbors p53 gene mutations. Nat Genet 1994; 7:91.

Beckwith JB: New developments in the pathology of Wilms' tumor. Cancer Invest 1997; 15:153.

Beckwith JB, Palmer NF: Histopathology and prognosis of Wilms' tumor: Results from the first National Wilms' Tumor Study. Cancer 1978; 41:1937.

Beckwith JB *et al.*: Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. Pediatr Pathol 1990; 10:1.

Bissler JJ *et al.*: Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 2008; 358:140.

Blom JHM *et al.*: Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: Preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. Eur Urol 1999; 36:570.

Bluemke DA, Chambers TP: Spiral CT angiography: An alternative to conventional angiography. Radiology 1995; 195:317.

Blute ML *et al.*: Bilateral Wilms' tumor. J Urol 1987; 138:968.

Bonsib SM *et al.*: Sarcomatoid renal tumors: Clinicopathologic correlation of three cases. Cancer 1987; 59:527.

Bosniak MA: Observation of small incidentally detected renal masses. Semin Urol Oncol 1995; 13:267.

Brandal P et al: Chromosomal abnormalities in juxtaglomerular cell tumors. Cancer 2005; 104:504.

Brennan JF *et al.*: Acquired renal cystic disease: Implications for the urologist. Br J Urol 1991; 67:342.

Breslow N *et al.*: Epidemiology of Wilms' tumor. Med Pediatr Oncol 1993; 21:172.

Breslow NE, Beckwith JB: Epidemiological features of Wilms' tumor: Results of the National Wilms' Tumor Study. J Natl Cancer Inst 1982; 68:429.

Bretan PN Jr *et al.*: Chronic renal failure: A significant risk factor in the development of acquired renal cysts and renal cell carcinoma: Case reports and a review of the literature. Cancer 1986; 57:1971.

Chang SY *et al.*: Inhibitory effects of suramin on a human renal cell carcinoma line causing hepatic dysfunction. J Urol 1992; 147:1147.

Chen F *et al.*: Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: Correlation with phenotype. Hum Mutat 1995; 5:66.

Cohen AJ *et al.*: Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. N Engl J Med 1979; 301:592.

Cohen C *et al.*: Histogenesis of renal cell carcinoma and renal oncocytoma: An immunohistochemical study. Cancer 1988; 62:1946.

Coppes MJ *et al.*: Genetic events in the development of Wilms' tumor. N Engl J Med 1994; 331:586.

D'Angio GJ *et al.*: Wilms' tumor: Genetic aspects and etiology: A report of the National Wilms' Tumor Study (NWTS) Committee of the NWTS Group. In: Kuss R *et al.* (eds) Renal Tumors: Proceedings of the First International Symposium on Kidney Tumors. Alan R. Liss, New York, NY, 1982.

D'Angio GJ *et al.*: Treatment of Wilms' tumor: Results of the Third National Wilms' Tumor Study. Cancer 1989; 64:349.

Ditonno P *et al.*: Extrarenal angiomyolipomas of the perinephric space. J Urol 1992; 147:447.

Divgi CR *et al.*: Preoperative characterization of clear-cell renal carcinoma using iodine-124-labelled antibody chimeric G250 (124I-cG250) and PET in patients with renal masses: A phase I trial. Lancet Oncol 2007; 8:304.

Dong D *et al.*: Juxtaglomerular cell tumor of the kidney: A new classification scheme. Urol Oncol 2010; 28:34.

Duchene DA *et al.*: Histopathology of surgically managed renal tumors: Analysis of a contemporary series. Urology 2003; 62:827.

Ekelund L, Gothlin J: Renal hemangiomas: An analysis of 13 cases diagnosed by angiography. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1975; 125:788.

Erlandsson R: Molecular genetics of renal cell carcinoma. Cancer Genet Cytogenet 1998; 104:1.

Escudier B *et al.*: Sorafenib in advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356:125.

Escudier B *et al.*: Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol 2009; 27(20):3312.

Escudier *et al.*: Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (AVOREN): Final Analysis of Overall Survival. J Clin Oncol 2010; 28(13):2144

Fallon B, Williams RD: Renal cancer associated with acquired cystic disease of the kidney and chronic renal failure. Semin Urol 1989; 4:228.

Ficarra V *et al.*: Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. Cancer 2005; 104:968.

Flanigan RC *et al.*: Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer. N Engl J Med 2001; 345:1655.

Fossa SD *et al.*: Radiotherapy of metastasis from renal cancer. Eur Urol 1982; 8:340.

Fuhrman SA *et al.*: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982; 6:655.

Fyfe G *et al.*: Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. J Clin Oncol 1995; 13:688.

Geffen DB *et al.*: Renal involvement in diffuse aggressive lymphomas: Results of treatment with combination chemotherapy. J Clin Oncol 1985; 3:646.

Gill IS *et al.*: Laparoscopic renal cryoablation in 32 patients. Urology 2000; 56:748.

Gill IS *et al.*: Laparoscopic radical nephrectomy in 100 patients. Cancer 2001; 92:1843.

Gitlitz BJ *et al.*: Treatment of metastatic renal cell carcinoma with high-dose bolus interleukin-2 in a non-intensive care unit: An analysis of 124 consecutively treated patients. Cancer J 2001; 7:112.

Gleave ME *et al.*: Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 1998; 338:1265.

Gnarra JR *et al.*: Mutations in of the VHL tumor suppressor gene in renal cell carcinoma. Nat Genet 1994; 7(1):85-90

Goffinet DR *et al.*: Clinical and surgical (laparotomy) evaluation of patients with non-Hodgkin's lymphomas. Cancer Treat Rep 1977; 61:981.

Gold PJ *et al.*: Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. Semin Urol Oncol 1996; 14:216.

Goldstein NS: The current state of renal cell carcinoma grading. Cancer 1997; 80:977.

Greene FL *et al.*: (ed): AJCC Cancer Staging Manual, 6a. ed. Springer-Verlag, New York, 2002.

Gulanikar AC *et al.*: Prospective pretransplant ultrasound screening in 206 patients for acquired renal cysts and renal cell carcinoma. Transplantation 1998; 66:1669.

Haab F *et al.*: Renin secreting tumors: Diagnosis, conservative surgical approach and long-term results. J Urol 1995; 153:1781.

Hafez KS *et al.*: Patterns of tumor recurrence and guidelines for followup following nephron-sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. J Urol 1997; 157:2067.

Hanash KA: The nonmetastatic hepatic dysfunction syndrome associated with renal cell carcinoma (hypernephroma): Stauffer's syndrome. Prog Clin Biol Res 1982; 100:301.

Hanash KA: Recent advances in the surgical treatment of bilateral Wilms' tumor. In: Murphy GP, Khoury S (eds) Therapeutic Progress in Urological Cancers. Alan R. Liss, New York, NY, 1989.

Henriksson C *et al.*: Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. Scand J Urol Nephrol 1992; 26:363.

Herr HW: Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year followup. J Urol 1999; 161:33.

Herrlinger A *et al.*: What are the benefits of extended dissection of the regional lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma? J Urol 1991; 146:1224.

Hock LM *et al.*: Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: An analysis of Surveillance, Epidemiology and End Results Program data. J Urol 2002; 167:57.

Hocking WG: Hematologic abnormalities in patients with renal diseases. Hematol Oncol Clin North Am 1987; 1:229.

Hoffman H-S *et al.*: Prognostic factors and survival after resection of metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 2005; 48:77.

Hoh CK *et al.*: Positron emission tomography in urologic oncology. J Urol 1998; 159:347.

Holmes NM *et al.*: Renal imaging with spiral CT scan: Clinical applications. Tech Urol 1997; 3:202.

Holthöfer H: Immunohistology of renal cell carcinoma. Eur Urol 1990; 18(suppl):15.

Horan JJ *et al.*: The detection of renal cell carcinoma extension into the renal vein and inferior vena cava: A prospective comparison of venacavography and MRI. J Urol 1989; 142:943.

Hricak H *et al.*: Detection and staging of renal neoplasms: A reassessment of MR imaging. Radiology 1988; 166:643.

Hudes *et al.*: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med2007; 356(22):2271

Huff V: Inheritance and functionality of Wilms' tumor genes. Cancer Bull 1994; 46:254.

Itano NB *et al.*: Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. J Urol 2000; 164:322.

Jemal A *et al.*: Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60:277.

Joslyn SA *et al.*: Impact of lymphadenectomy and nodal burden in renal cell carcinoma: Retrospective analysis of the National Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Urology 2005; 65:675.

Kabala JE *et al.*: Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. Br J Radiol 1991; 64:683.

Kalapurakal JA *et al.*: Management of Wilms tumor: Current practice and future goals. Lancet Oncol 2004; 5:37.

Kavoussi LR *et al.*: Regression of metastatic renal cell carcinoma: A case report and literature review. J Urol 1986; 125:1005.

Kim JK *et al.*: Renal angiomyolipoma with minimal fat: Differentiation from other neoplasm at double-echo chemical shift FLASH MR imaging. Radiology 2006; 239:174.

Kimura M *et al.*: Minimally invasive surgery using ablative modalities for the localized renal mass. Int J Urol 2010; 17:215

Kovacs G *et al.*: Consistent chromosome 3p deletion and loss of heterozygosity in renal cell carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85:1571.

Kumar R *et al.*: Conservative surgical management of bilateral Wilms' tumor: Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group. J Urol 1998; 160:1450.

Latif F *et al.*: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science 1993; 260:1317.

La Vecchia C *et al.*: Smoking and renal cell carcinoma. Cancer Res 1990; 50:5231.

Levy DA *et al.*: Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. J Urol 1998; 159:1163.

Licht MR *et al.*: Renal oncocytoma: Clinical and biological correlates. J Urol 1993; 150:1380.

Lindgren V *et al.*: Cytogenetic analysis of a series of 13 renal oncocytomas: J Urol 2004; 171:602.

Lowe BA *et al.*: Malignant transformation of angiomyolipoma. J Urol 1992; 147:1356.

Makay B *et al.*: The ultrastructure and immunocytochemistry of renal cell carcinoma. Ultrastruct Pathol 1987; 11:483.

Mandel JS *et al.*: International renal cell cancer study. IV. Occupation. Int J Cancer 1995; 61:601.

Marshall FF *et al.*: The feasibility of surgical enucleation for renal cell carcinoma. J Urol 1986; 135:231.

McDermott D *et al.*: A randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous IL2/interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20(abst 685):172a.

McNichols DW *et al.*: Renal cell carcinoma: Long-term survival and late recurrence. J Urol 1981; 126:17.

Medical Research Council Renal Cancer Collaborators: Interferon-α and survival in metastatic renal carcinoma: Early results of a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353:14.

Merino MJ, Librelsi VA: Oncocytomas of the kidney. Cancer 1982; 50:1952.

Mickisch G *et al.*: P-170 glycoprotein glutathione and associated enzymes in relation to chemoresistance of primary human renal cell carcinomas. Urol Int 1990; 45:170.

Mickisch G *et al.*: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon-alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: A randomised trial. Lancet 2001; 358: 966.

Miller BA: Racial/Ethnic Patterns of Cancer in the United States, 1988-1992. NIH Pub. No. 96-4104. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 1996.

Morgan WR, Zincke H: Progression and survival after renal-conserving surgery for renal cell carcinoma: Experience in 104 patients and extended followup. J Urol 1990; 144:852.

Mindrup SR *et al.*: The prevalence of renal cell carcinoma diagnosed at autopsy. BJU Int 2005; 95:31.

Mostofi FK, Davis CJ Jr: Histologic Typing of Kidney Tumors. Springer-Verlag, Berlin, 1998.

Motzer RJ *et al.*: Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 1996; 335:865.

Motzer *et al.*: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999; 17(8):2530-2540.

Motzer RJ *et al.*: Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-*cis*-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2000; 18:2972.

Motzer RJ *et al.*: Sunitinib in patients with renal cell carcinoma. JAMA 2006; 295:2516.

Motzer RJ *et al.*: Sunitinib versus interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356:115.

Motzer RJ *et al.*: Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010; 116:4256

Muggia FM: Overview of cancer-related hypercalcemia: Epidemiology and etiology. Semin Oncol 1990; 17:3.

Murphy DP, Gill IS: Energy based renal tumor ablation: A review. Semin Urol Oncol 2001; 19:133.

Negrier S *et al.*: Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 1998; 338:1272.

Negrier S *et al.*: Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa with or without fluorouracil. J Clin Oncol 2000; 18:4009.

Nickerson ML *et al.*: Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt–Hogg–Dube syndrome. Cancer Cell 2002; 2:157.

Noordzij MA, Mickisch GH: The genetic make-up of renal tumors. Urol Res 2004; 32:251.

Novick AC *et al.*: Extracorporeal renal surgery and autotransplantation: Indications, techniques and results. J Urol 1980; 123:806.

Olsson CA *et al.*: Pulmonary cancer metastatic to the kidneys: A common renal neoplasm. J Urol 1971; 105:492.

Onufrey V, Mohiuddin M: Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11:2007.

Oosterwijk E *et al.*: Antibody localization in human renal cell carcinoma: A phase I study of monoclonal antibody G250. J Clin Oncol 1993; 11(4):738.

Pastore RD *et al.*: Renal cell carcinoma and interferon at the millennium. Cancer Invest 2001; 19:281.

Patchell RA *et al.*: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990; 322:494.

Pavlovich CP *et al.*: Percutaneous radio frequency ablation of small renal tumors: Initial results. J Urol 2002; 167:10.

Philips JL *et al.*: The genetic basis of renal epithelial tumors: Advances in research and its impact on prognosis and therapy. Curr Opin Urol 2001; 11:463.

Pitts WR *et al.*: Ultrasonography, computed tomography and pathology of angiomyolipoma of the kidney: Solution to a diagnostic dilemma. J Urol 1980; 124:907.

Pizzo PA *et al.*: Solid tumors of childhood. In: de Vita VT Jr *et al.*: (eds) Cancer Principles and Practice of Oncology. Lippincott, Philadelphia, 1989.

Pizzocaro G *et al.*: Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: A multicentric randomized study. J Clin Oncol 2001; 9:425.

Portis AJ *et al.*: Long-term followup after laparoscopic radical nephrectomy. J Urol 2002; 167:1257.

Rabbani F *et al.*: Temporal change in risk of metachronous contralateral renal cell carcinoma: Influence of tumor characteristics and demographic factors. J Clin Oncol 2002; 20:2370.

Rabets JC *et al.*: Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. Urology 2004; 64:930.

Ramdave S *et al.*: Clinical role of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. J Urol 2001; 166:825.

Reichard EAP *et al.*: Renal neoplasms in patients with renal cystic disease. Abdom Imaging 1998; 23:237.

Riccardi VM *et al.*: Chromosomal imbalance in the Aniridia–Wilms' tumor association: 11p interstitial deletion. Pediatrics 1978; 61:604.

Rini BI *et al.*: Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Final results of CALGB 90206. J Clin Oncol 2010; 28(13):2137

Ritchey ML *et al.*: Accuracy of current imaging modalities in the diagnosis of synchronous bilateral Wilms tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. Cancer 1995; 75:600.

Robson CJ: Radial nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1963; 89:37.

Romis L *et al.*: Frequency, clinical presentation and evolution of renal oncocytomas: Multicentric experience from a European database. Eur Urol 2004; 45:53.

Ross JH, Kay R: Surgical considerations for patients with Wilms' tumor. Semin Urol Oncol 1999; 17:33.

Shah RB *et al.*: Image guided biopsy in the evaluation of renal mass lesions in contemporary urological practice: Indications, adequacy, clinical impact and limitations of the pathological diagnosis. Hum Pathol 2005; 36:1309.

Shamberger RC *et al.*: Surgery-related factors and local recurrence of Wilms' tumor in National Wilms' Tumor Study 4. Ann Surg 1999; 229:292.

Shingleton WB, Sewell PE: Percutaneous renal cryoablation of renal tumors in patients with Von-Hippel-Lindau disease. J Urol 2002; 167:1268.

Skinner DG *et al.*: Technique of radical nephrectomy. In: Skinner DG, Lieskovsky G (eds) Genitourinary Cancer. Saunders, Philadelphia, 1988.

Smith RB: The treatment of bilateral renal cell carcinoma or renal cell carcinoma in the solitary kidney. In: deKernion JB, Pavone-Macaluso M (eds) Tumors of the Kidney. Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 1986.

Smith JW *et al.*: Acquired renal cystic disease: Two cases of associated adenocarcinoma and a renal ultrasound survey of a peritoneal dialysis population. Am J Kidney Dis 1987; 10:41.

Snyder ME *et al.*: Incidence of benign lesions for clinically localized renal masses smaller than 7 cm in radiological diameter: Influence of sex. J Urol 2006; 176:2391.

Sooriakumaran P *et al.*: Angiomyolipomata: Challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. BJU Int 2010; 105:106.

Stauffer MH: Nephrogenic hepatosplenomegaly. (Abstract.) Gastroenterology 1961; 40:694.

Steiner MS *et al.*: Leiomyoma of the kidney: Presentation of 4 new cases and the role of computerized tomography. J Urol 1990; 143:994.

Steiner MS *et al.*: The natural history of renal angiomyolipoma. J Urol 1993; 150:1782.

Sternberg CN *et al.*: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a phase III trial. J Clin Oncol 2010 28:1061

Stillebroer AB *et al.*: Carbonic anhydrase IX in renal cell carcinoma: Implications for prognosis, diagnosis and therapy. Eur Urol 2010; 58:75.

Storkel S *et al.*: The human chromophobe cell renal carcinoma: Its probable relation to intercalated cells of the collecting duct. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 1989; 56:237.

Strewler GJ *et al.*: Parathyroid hormone-like protein from human renal carcinoma cells: Structural and functional homology with parathyroid hormone. J Clin Invest 1987; 80:1803.

Sufrin G *et al.*: Serologic markers, paraneoplastic syndromes, and ectopic hormone production in renal adenocarcinoma. In: de Kernion JB, Pavone-Macaluso M (eds) Tumors of the Kidney. Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 1986.

Sufrin G *et al.*: Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adeno-carcinoma. Semin Urol 1989; 7:158.

Tanguay S *et al.*: Therapy of locally recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy. J Urol 1996; 155:26.

Theones W *et al.*: Chromophobe cell carcinoma and its variants: A report on 32 cases. J Pathol 1988; 155:277.

Thrasher JB, Paulson DF: Prognostic factors in renal cancer. Urol Clin North Am 1993; 20:247.

Tickoo SK *et al.*: Renal oncocytosis: A morphologic study of fourteen cases. Am J Surg Pathol 1999; 23:1094.

Toro JR *et al.*: Birt–Hogg–Dubé syndrome: A novel marker of kidney neoplasia. Arch Dermatol 1999; 135:1195.

Trump DL *et al.*: Randomized controlled trial of adjuvant therapy with lymphoblastoid interferon in resected, high-risk renal cell carcinoma. (Abstract.) Proc Am Soc Clin Oncol 1996; 15:648.

Truong LD *et al.*: Adult mesoblastic nephroma: Expansion of the morphologic spectrum and review of literature. Am J Surg Pathol 1998; 22:827.

Uhlenbrock D *et al.*: Angiomyolipoma of the kidney: Comparison between magnetic resonance imaging, computed tomography, and ultrasonography for diagnosis. Acta Radiol 1988; 29:523.

Urban T *et al.*: Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: A study of 69 patients. Medicine 1999; 78:321.

Uzzo RG, Novick AC: Nephron sparing surgery for renal tumors: Indications, techniques and outcomes. J Urol 2001; 161:6.

Varanasi R *et al.*: Fine structure analysis of the WT1 gene in sporadic Wilms' tumors. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91:3554.

Vaziri ND *et al.*: Acquired renal cystic disease in renal transplant recipients. Nephron 1984; 37:203.

Vecht CJ *et al.*: Treatment of single brain metastases: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann Neurol 1993; 33:583.

Vogelzang NJ *et al.*: Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: A case with 5-year followup. J Urol 1992; 148:1247.

Vogl UM *et al.*: Prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma: Metastasectomy as independent prognostic variable. Br J Cancer 2006; 95:691.

Volpe A *et al.*: The natural history of incidentally detected small renal masses. Cancer 2004; 100:738.

Volpe A *et al.*: Techniques, safety and accuracy of sampling of renal tumors by fine needle aspiration and core biopsy. J Urol 2007; 178:379.

Wagle DG et al: Secondary carcinomas of the kidney. J Urol 1975; 114:30.

Weimar G *et al.*: Urogenital involvement by malignant lymphomas. J Urol 1981; 125:230.

Weiner JS *et al.*: Current concepts in the biology and management of Wilms' tumor. J Urol 1998; 159:1316.

Wong AL *et al.*: Renal angiomyolipoma: A review of the literature and a report of 4 cases. Br J Urol 1981; 53:406.

Wunderlich H *et al.*: The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. J Urol 2005; 174:2422.

Yagoda A *et al.*: Chemotherapy for advanced renal cell carcinoma: 1983-1993. Semin Oncol 1995; 22:42.

Yang JC *et al.*: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003; 349:427.

Yu MC *et al.*: Cigarette smoking, obesity, diuretic use and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. J Natl Cancer Inst 1986; 77:351.

Zbar B *et al.*: Hereditary papillary renal cell carcinoma. J Urol 1994; 151:561.

23

Neoplasias prostáticas

Matthew R. Cooperberg, MD, MPH; Joseph C. Presti Jr., MD;
Katsuto Shinohara, MD; Peter R. Carroll, MD, MPH

La próstata es el órgano masculino más afectado con neoplasias, ya sean benignas o cancerosas. McNeal y colaboradores (1988) popularizaron el concepto de la anatomía zonal de la próstata. Se han identificado tres zonas distintivas (figura 23.1). La zona periférica representa 70% del volumen de la próstata del adulto joven, la zona central representa 25% y la de transición 5%. Estas zonas anatómicas tienen distintos sistemas de conductos, pero lo más importante es que se ven afectadas por procesos neoplásicos distintos. De 60 a 70% de los carcinomas prostáticos (CaP) se originan en la zona periférica, 10 a 20% en la zona de transición y 5 a 10% en la zona central (McNeal, *et al.*, 1988). La hiperplasia prostática benigna (BPH) se origina de manera uniforme en la zona de transición (figura 23.2).

HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

Incidencia y epidemiología

La BPH es el tumor benigno más común en hombres, y su incidencia está relacionada con la edad. La prevalencia de BPH histológica en estudios de autopsias se eleva a casi 20% en hombres entre 41 y 50, a 50% en hombres de 51 a 60, y a > 90% en hombres mayores de 80 años. Aunque la evidencia clínica de enfermedad ocurre con menos frecuencia, los síntomas de obstrucción prostática están relacionados con la edad. A los 55 años de edad, casi 25% de los hombres reportan síntomas de micción obstruida. A la edad de 75 años, 50% de los hombres se quejan de disminución en la fuerza y el calibre del chorro urinario.

Los factores de riesgo para el desarrollo de BPH se entienden de manera deficiente. En algunos estudios se ha sugerido una predisposición genética, y algunos han observado diferencias raciales. Casi 50% de los hombres menores de 60 años que se han sometido a BPH pueden tener una forma congénita de la enfermedad. Lo más probable es que se trate de un rasgo autosómico dominante, y los parientes masculinos en primer grado de esos pacientes portan un riesgo relativo cuatro veces mayor.

Etiología

No se entiende por completo la etiología de BPH, pero al parecer es multifactorial y tiene control endocrino. La próstata está integrada por elementos estrómicos y epiteliales, y cada uno de ellos, por sí solo o en combinación, puede dar lugar a nódulos hiperplásicos y los síntomas relacionados con BPH. Cada elemento puede tomarse como objetivo en los esquemas de tratamiento médico.

Observaciones y estudios clínicos en hombres han mostrado con claridad que BPH se encuentra bajo control endocrino. La castración produce la regresión de BPH establecida y mejoría en los síntomas urinarios. En investigaciones adicionales se ha encontrado correlación positiva entre las concentraciones de testosterona y estrógeno libres y el volumen de BPH. Esto último puede sugerir que la relación entre envejecimiento y BPH podría deberse a que el aumento en las concentraciones de estrógeno debidas al envejecimiento causa inducción del receptor de andrógenos, lo que a su vez sensibiliza a la próstata para la testosterona libre. Hay evidencia de que los estrógenos que actúan mediante receptores de estrógeno del estroma o del epitelio pueden contribuir, en parte, a la enfermedad prostática. Al parecer, los factores genéticos o ambientales que influyen en la 5α-reductasa también son importantes en el desarrollo de BPH (Alan, *et al.*, 2008; Gail, *et al.*, 2008).

Patología

Como ya se indicó, la BPH se desarrolla en la zona de transición. En realidad se trata de un proceso hiperplásico que se debe a un aumento en la cantidad de células. La evaluación microscópica revela un patrón de crecimiento nodular que está integrado por cantidades variables de estroma y epitelio. El estroma está compuesto de cantidades variables de colágeno y músculo liso. La representación diferencial de los componentes histológicos de BPH explica, en parte, la posibilidad de respuesta al tratamiento médico. Por tanto, un tratamiento con α-bloquedores puede producir excelentes respuestas en pacientes con BPH que tiene un componente

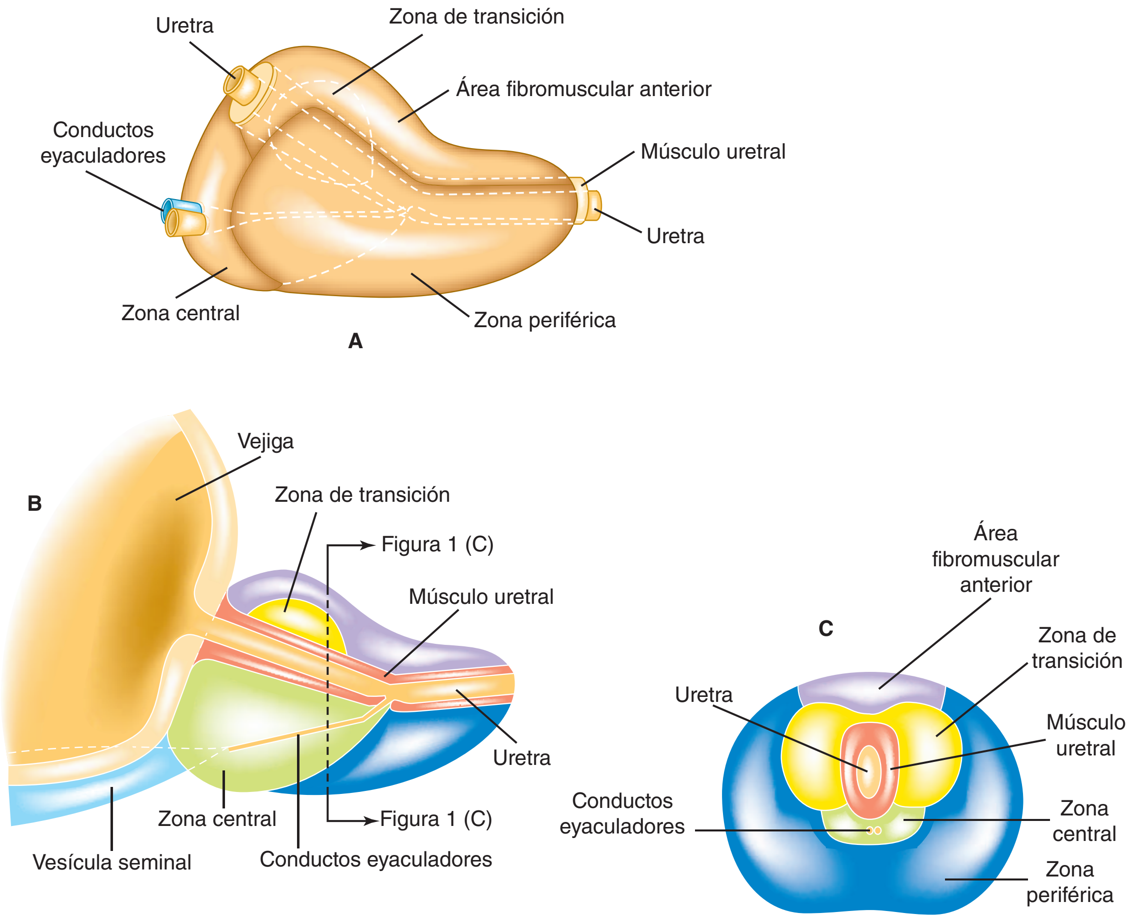

Uretra
Zona de transición
Área fibromuscular anterior
Conductos eyaculadores
Músculo uretral
Uretra
Zona central
Zona periférica
A
B
Vejiga
Zona de transición
Figura 1 (C)
Músculo uretral
Uretra
Zona central
Figura 1 (C)
Vesícula seminal
Conductos eyaculadores
C
Área fibromuscular anterior
Zona de transición
Uretra
Músculo uretral
Conductos eyaculadores
Zona central
Zona periférica

Figura 23–1. ***A:*** vista lateral esquemática de la próstata. ***B:*** corte de la misma. ***C:*** vista transversal del área mostrada en B.

significativo de músculo liso, mientras que los que tienen predominio de epitelio pueden responder mejor a los inhibidores de la 5α-reductasa. Los pacientes con componentes significativos de colágeno en el estroma tal vez no respondan a ninguna de estas formas de tratamiento médico. Por desgracia, no se puede predecir de manera confiable la respuesta a un tratamiento específico, como se analiza más adelante.

A medida que se agrandan los nódulos de BPH en la zona de transición, comprimen las zonas externas de la próstata, lo que lleva a la formación de una denominada cápsula quirúrgica. Este límite separa la zona de transición de la periférica y sirve como un plano de división para la enucleación abierta de la próstata durante las prostatectomías abiertas simples realizadas para BPH.

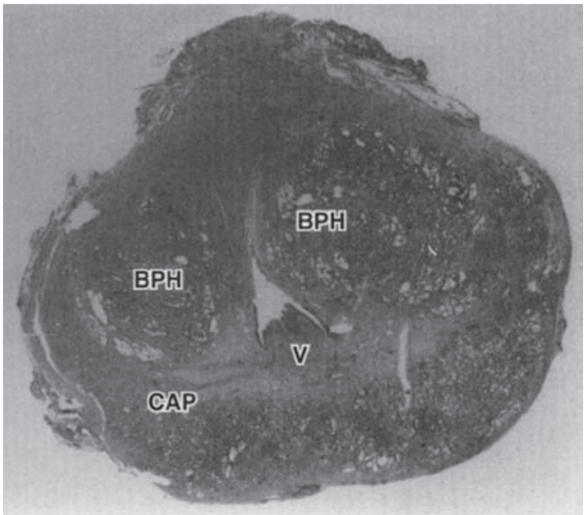
Fisiopatología

Es posible relacionar los síntomas de BPH con el componente obstructor de la próstata o la respuesta secundaria de la vejiga a la resistencia en la salida. El componente obstructor puede subdividirse en obstrucción mecánica y dinámica.

A medida que se presenta el agrandamiento prostático, puede producirse obstrucción mecánica de la intrusión en la luz uretral o el cuello de la vejiga, lo que lleva a una resistencia más elevada en la salida de la vejiga. Antes de la clasificación en zonas de la próstata, los urólogos a menudo aludían a los “tres lóbulos” de la próstata: el mediano y los dos laterales. El tamaño de la próstata en la exploración rectal digital (DRE) se correlaciona de manera deficiente con síntomas, en parte porque el lóbulo mediano no se palpa con facilidad.

El componente dinámico de la obstrucción prostática explica la naturaleza variable de los síntomas experimentados por los pacientes. El estroma prostático, compuesto por músculo liso y colágeno, tiene una abundante inervación adrenérgica. Por tanto, el nivel de estimulación autónoma establece un tono para la uretra prostática. El uso del tratamiento con α-bloqueadores reduce este tono, lo que produce a su vez una reducción en la resistencia a la salida.

Las quejas de micción irritante (consúltese más adelante) en la BPH se deben a la respuesta secundaria de la vejiga a la creciente resistencia a la salida. La obstrucción de la salida de la vejiga lleva a hipertrofia e hiperplasia del músculo detrusor, además de depósito de colágeno. Aunque la última es la causa



▲ **Figura 23.2.** Cantidad total de próstata en el nivel de la uretra prostática media. Obsérvese el *vero montanum* (V) y las áreas de cáncer prostático (CAP) en la zona periférica y las áreas de hiperplasia prostática benigna (BPH) en la zona de transición.

más probable de una reducción en la función de la vejiga, la inestabilidad del detrusor también es un factor. A la inspección macroscópica, los haces engrosados del músculo detrusor se ven como trabeculación en la exploración cistoscópica. Si se deja sin revisar, se produce herniación de la mucosa entre los haces del músculo detrusor, lo que causa formación de divertículos (a los que se les denomina divertículos falsos y están compuestos sólo de tejido mucoso y serosa).

▶ Datos clínicos

A. Síntomas

Los síntomas de BPH pueden dividirse en obstrucción y de irritación. Los síntomas obstructivos son dificultad para iniciar la micción, reducción de la fuerza y el calibre del chorro, sensación de vaciado incompleto de la vejiga, doble vaciado (micción por segunda vez antes de 2 horas después de la micción previa), esfuerzo para orinar y goteo posterior a la micción. Los síntomas de irritación son polaquiuria, tenesmo vesical y nocturia.

El cuestionario de autoaplicación desarrollado por la American Urological Association (AUA) es válido y confiable para identificar la necesidad de tratar a los pacientes y vigilar su respuesta al tratamiento. El Symptom Score Questionnaire de la UAU se ha validado y traducido de manera extendida, y ahora se le denomina de manera más frecuente International Prostate Symptom Score (IPSS) (cuadro 23.1). Tal vez el IPSS es la herramienta única más importante usada en la evaluación de pacientes con BPH y se recomienda para todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Esta evaluación se concentra en siete elementos en que se pide a los pacientes que cuantifiquen sus quejas de obstrucción e irritación en una escala de 0 a 5. Por tanto, la puntuación puede ir de 0 a 35. Un IPSS de 0 a 7 se considera leve, de 8 a 19 se considera moderado y de 20 a 35 grave. La distribución relativa de puntuaciones para pacientes con BPH y sujetos de control es, respectivamente, 20 y 83% en quienes tienen puntuaciones leves, 57 y 15% en quienes tienen puntuaciones moderadas, y 23 y 2% en quienes tienen puntuaciones graves (McConnell, *et al.*, 1994). Al igual que con otras encuestas de calidad de vida, es necesario un grado razonable de dominio de la escritura y la aritmética para validar los resultados. Se ha propuesto una versión multimedia de la IPSS que es más confiable entre las poblaciones de baja educación (Bryant, *et al.*, 2009).

Una toma detallada de antecedentes que se concentra en las vías urinarias permite excluir otras causas posibles de síntomas que podrían ser distintas de la próstata, como infección de las vías urinarias, vejiga neurogénica, estenosis uretral o cáncer de próstata.

B. Signos

En todos los pacientes se debe realizar una exploración física, una DRE y una exploración neurológica orientada. Se debe tomar nota del tamaño y la consistencia de la próstata, aunque el tamaño de ésta, de acuerdo con lo determinado mediante DRE, no se correlaciona demasiado con los síntomas o el grado de obstrucción. La BPH suele producir un agrandamiento liso, suave y elástico de la próstata. La induración, en caso de detectarse, debe alertar al médico sobre la posibilidad de cáncer y la necesidad de evaluación adicional (es decir, antígeno específico de la próstata [PSA], ecografía transrectal [TRUS] y biopsia).

C. Datos de laboratorio

Se requiere un análisis de orina para excluir infección o hematuria y la medición de la creatinina sérica para evaluar la función renal. En 10% de los pacientes puede observarse insuficiencia renal, con prostatismo y se requiere imagenología de las vías superiores. Los pacientes con insuficiencia renal están en mayor riesgo de desarrollar complicaciones después de la intervención quirúrgica por BPH. El PSA sérico se considera opcional, pero la mayoría de los médicos la incluyen en la evaluación inicial. El PSA, comparado con DRE sola, aumenta la capacidad de detectar CaP, pero como hay mucha superposición entre los niveles vistos en BPH y CaP, su uso sigue causando controversia (consúltese la sección "Detección y quimioprevención del cáncer de próstata").

D. Imagenología

La imagenología de las vías superiores (ecografía renal o urografía mediante tomografía computarizada [CT]) sólo se recomienda en presencia de enfermedad concomitante de las vías urinarias o complicaciones por BPH (como hematuria, infección de las vías urinarias, insuficiencia renal, antecedentes de litiasis). La TRUS es útil para determinar el tamaño de la próstata en hombres que planean someterse a cirugía prostática y que se sospecha tienen hiperplasia prostática considerable con base en la DRE.

Cuadro 23.1. Cuestionario para la calificación internacional de síntomas de próstata.

	Puntuación AUA						
Síntomas urinarios (criterios para calificar los síntomas)	**Ninguno**	**Menos de 1 en cada 5 veces**	**Menos de la mitad de las veces**	**Casi la mitad de las veces**	**Más de la mitad de las veces**	**Casi siempre**	
1. Vaciado incompleto En el último mes, ¿cuántas veces ha tenido una sensación de que no vacía por completo la vejiga después de que ha terminado de orinar?	0	1	2	3	4	5	
2. Polaquiuria En el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que orinar de nuevo menos de 2 horas después de que terminó de orinar?	0	1	2	3	4	5	
3. Intermitencia En el último mes, ¿con qué frecuencia ha terminado y empezado de nuevo varias veces cuando orina?	0	1	2	3	4	5	
4. Tenesmo vesical En el último mes, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para posponer la micción?	0	1	2	3	4	5	
5. Chorro débil En el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido un chorro urinario débil?	0	1	2	3	4	5	
6. Esfuerzo En el último mes, ¿con cuánta frecuencia ha tenido que pujar o esforzarse para empezar la micción?	0	1	2	3	4	5	
	Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 o más veces	
7. Nocturia En el último mes, ¿cuántas veces se levantó para orinar desde el momento en que se acostó hasta el momento en que se levantó por la mañana?	0	1	2	3	4	5	
International Prostate Symptom Score (IPSS) = suma de las preguntas A1 a A7							
Calidad de vida en relación con problemas urinarios							
	Encantado	Complacido	Muy satisfecho	Combinado: casi tan satisfecho como insatisfecho	Sobre todo insatisfecho	Infeliz	Terrible
Si fuera a pasar el resto de su vida con su trastorno urinario de la manera en que se encuentra en este momento, ¿cómo se sentiría con ello?	0	1	2	3	4	5	6

Fuente: McConnell JD: *Benign Prostatic Hyperplasia; Diagnosis and Treatment.* Clinical Practice Guideline No 8. AHCPR publicación Núm 94–0582. Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Rockville, MD, 1994.

E. Cistoscopia

La cistoscopia no se recomienda por rutina para determinar la necesidad de tratamiento, pero puede ayudar a elegir el método quirúrgico en pacientes que optan por tratamiento invasor. Cuando existen síntomas de obstrucción marcada en el entorno de hiperplasia prostática mínima relativa, la cistoscopia puede ser útil para identificar cuello vesical alto, estenosis uretral u otra patología. Si la BPH se relaciona con hematuria, entonces la cistoscopia es obligatoria para descartar otra patología vesical.

F. Pruebas adicionales

La medición de la velocidad de chorro, la determinación de orina residual posmicción y los estudios de flujo de presión se consideran opciones. Las cistometrografías y los perfiles urodinámicos están reservados para pacientes en quienes se sospecha enfermedad neurológica o quienes han respondido mal a la cirugía de próstata.

▶ Diagnóstico diferencial

Otros trastornos obstructivos de las vías urinarias inferiores, como estenosis uretral, constricción del cuello vesical, cálculos vesicales o CaP, deben considerarse cuando se evalúa a hombres con presunta BPH. Debe preguntarse sobre antecedentes de instrumentación uretral previa, uretritis o traumatismo antes de excluir estenosis uretral o constricción del cuello vesical. Hematuria y dolor suelen relacionarse con cálculos vesicales. CaP puede detectarse mediante anormalidades en la DRE o PSA elevado (consúltese más adelante).

Una infección de vías urinarias, que puede imitar los síntomas de irritantes de BPH, se pueden identificar con facilidad mediante análisis de orina y urocultivo; sin embargo, una infección de vías urinarias también puede ser una complicación de BPH. Aunque las quejas de micción irritante también están relacionadas con carcinoma de la vejiga, sobre todo *in situ*, el análisis de orina suele mostrar evidencia de hematuria. De igual manera, pacientes con trastornos de vejiga neurogénica pueden tener muchos de los signos y síntomas de BPH, pero también pueden estar presentes antecedentes de enfermedad neurológica, accidente cerebrovascular, diabetes mellitus o lesión en la espalda. Además, la exploración puede mostrar menor sensibilidad perineal o en extremidades inferiores, o alteraciones en el tono del esfínter rectal o el reflejo bulbocavernoso. Alteraciones simultáneas en la función intestinal (estreñimiento) también podrían alertar sobre la posibilidad de un origen neurológico.

▶ Tratamiento

Después de que se ha evaluado a los pacientes, debe informárseles de las varias opciones terapéuticas para la BPH. Es aconsejable que los pacientes consulten a sus médicos para tomar una decisión informada sobre la base de la eficacia relativa y los efectos secundarios de las opciones de tratamiento.

Pueden ofrecerse recomendaciones específicas de tratamiento para ciertos grupos de pacientes. En el caso de quienes tienen síntomas leves (puntuación 0 a 7 de IPSS), lo recomendable suele ser una espera atenta. En el otro extremo del espectro terapéutico, las indicaciones quirúrgicas absolutas son retención urinaria refractaria a tratamiento médico y a los intentos de retiro de la sonda, infección recurrente de vías urinarias, hematuria recurrente macroscópica, cálculos vesicales, insuficiencia renal o divertículos vesicales grandes.

A. Espera atenta

Se han reportado muy pocos estudios sobre la historia natural de la BPH. El riesgo de progresión o complicaciones es incierto. Sin embargo, en hombres con BPH sintomática, queda claro que la progresión no es inevitable y que algunos hombres tienen una mejoría o resolución espontánea de sus síntomas.

Los estudios retrospectivos sobre la historia natural de la BPH están sujetos a un sesgo inherente, relacionado con la selección de los pacientes y el tipo y la extensión del seguimiento. Se han reportado pocos estudios prospectivos que atienden la historia natural de la BPH. En un estudio grande, aleatorizado, se comparó finasterida contra placebo en hombres con BPH sintomática de moderada a severa y con hiperplasia prostática en DRE (McConnell, *et al.*, 1998). Los pacientes en el grupo placebo del estudio tuvieron 7% de riesgo de desarrollar retención urinaria en un periodo de cuatro años.

Como ya se mencionó, la espera vigilante es el tratamiento apropiado para hombres con puntajes de síntomas leves (0 a 7). A los hombres con síntomas de moderados a leves también se les puede tratar de esta manera, si así lo deciden. No se han definido el intervalo óptimo de seguimiento ni los extremos específicos para la intervención.

B. Tratamiento médico

1. α-bloqueadores: la próstata humana y la base de la vejiga contienen α_1-adrenorreceptores, y la próstata muestra una respuesta contráctil a los agonistas correspondientes. Al parecer, las propiedades contráctiles de la próstata y el cuello de la vejiga están mediadas sobre todo por el subtipo de α_{1a}-receptores. Se ha encontrado que el α-bloqueo produce grados objetivos y subjetivos de mejora en los síntomas y signos de BPH en algunos pacientes. Los α-bloqueadores también pueden clasificarse de acuerdo con la selectividad de su receptor, además de su vida media (cuadro 23.2).

La fenoxibenzamina y la prazosina son los α-bloqueadores prototípicos no selectivos y selectivos, pero hoy en día tienen sobre todo un interés histórico.

Los α_1-bloqueadores de acción prolongada hacen posible la dosificación una vez al día, pero aún es necesario hacer un cálculo de la dosis. La terazosina se inicia en 1 mg al día durante 3 días y se aumenta a 2 mg al día durante 11 días y luego a 5 mg/día. La dosis puede escalarse a 10 mg al día, si es necesario. El tratamiento con doxazosina se inicia en 1 mg al día durante 7 días y aumenta a 2 mg al día durante 7 días, y luego a 4 mg al día. La dosis puede aumentarse hasta 8 mg al día, si es necesario. Los posibles efectos secundarios son hipotensión ortostática, mareo, cansancio, eyaculación retrógrada, rinitis y cefalea.

El bloqueo selectivo de los α_{1a}-receptores, que se localizan en la próstata y el cuello de la vejiga, produce menos efectos secundarios sistémicos (sobre todo cardiovasculares), con lo que se vuelve innecesario el cálculo de estos fármacos (tam-

Cuadro 23.2. Clasificación de tratamientos médicos y dosis recomendadas en BPH.

Clasificación	Dosis oral
α-bloqueadores	
No selectivos	
Fenoxibenzamina	10 mg dos veces al día
α_1, de corta acción	
Prazosina	2 mg dos veces al día
α_1, de acción prolongada	
Terazosina	5 o 10 mg al día
Doxazosina	4 u 8 mg al día
α_{1a}-Selectiva	
Tamsulosina	0.4 u 0.8 mg al día
Alfuzosina	10 mg al día
Silodosina	8 mg al día
Inhibidores de la 5α-reductasa	
Finasterida	5 mg al día
Dutasterida	0.5 mg al día

sulosina, alfuzosina y silodosina). Aún pueden ocurrir otros efectos secundarios, como eyaculación retrógrada.

En varios estudios aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo, en los cuales se comparan de manera individual α-bloqueadores con placebo, se ha demostrado la seguridad y eficacia de todos estos fármacos.

2. Inhibidores de la 5α-reductasa: la finasterida es un inhibidor de la 5α-reductasa que bloquea la conversión de testosterona en dihidrotestosterona (DHT). Este fármaco afecta al componente epitelial de la próstata, lo que produce una reducción en el tamaño de la glándula y el mejoramiento de los síntomas. Se requiere tratamiento a seis meses para ver los efectos máximos en el tamaño de la próstata (20% de reducción) y mejoría sintomática.

En varios estudios aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo, se ha comparado a la finasterida con placebo. También se han establecido su eficacia, seguridad y durabilidad. Sin embargo, sólo se ha visto mejora sintomática en hombres con hiperplasia prostática (>40 cm^3). Los efectos secundarios son poco comunes e incluyen disminución de la libido, menor volumen eyaculado e impotencia. La PSA sérica se reduce en casi 50% en pacientes a quienes se les trata con finasterida, pero es posible que los valores individuales varíen.

La dutasterida difiere de la finasterida porque inhibe las isoenzimas de la 5α-reductasa. De manera similar a la finasterida, reduce el PSA sérico y el volumen prostático total. Mediante estudios aleatorizados controlados por placebo se ha demostrado la eficacia de la dutasterida en el alivio de síntomas, la puntuación de síntomas, la velocidad máxima del chorro urinario, el menor riesgo de retención urinaria aguda y la necesidad de cirugía. Los efectos secundarios son poco comunes e incluyen disfunción eréctil, libido disminuida, ginecomastia y trastornos de la eyaculación. En pocos estudios se han comparado la finasterida y la dutasterida frente a frente. En un análisis retrospectivo de > 5 000 hombres mayores de 65 años tratados con inhibidores de la 5α-reductasa a mediados de la década de 2000 se encontraron diferencias pequeñas pero con significancia estadística, con índices de retención urinaria de 12 y 14.7% para dutasterida y finasterida, respectivamente ($p = 0.0042$), e índices de cirugía de próstata de 3.9 y 5.1%, respectivamente ($p = 0.03$) (Fenter, *et al.*, 2008).

3. Tratamiento de combinación: el primer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en que se investigó el tratamiento de combinación de α-bloqueador e inhibidor de la 5α-reductasa fue un Veterans Administration Cooperative Trial de cuatro grupos en que se comparó placebo, finasterida sola, terazosina sola y combinación de finasterida y terazosina (Lepor, *et al.*, 1996). Participaron más de 1 200 pacientes y se vieron reducciones significativas en IPSS; los aumentos en las velocidades de chorro urinario sólo se vieron en los grupos que contenían terazosina. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las próstatas con hiperplasia no eran un criterio de participación; en realidad, el tamaño de la próstata en este estudio era mucho más pequeño que el de estudios controlados previos (32 en comparación con 52 cm^3). McConnell y colaboradores condujeron un estudio a largo plazo, doble ciego que incluyó a 3 047 hombres para comparar los efectos de placebo, doxazosina, finasterida y tratamiento de combinación en medidas de la progresión clínica de BPH (McConnell, *et al.*, 2003). El riesgo de progresión clínica general (definido como un aumento por arriba de la puntuación de referencia de por lo menos cuatro puntos en el IPSS, retención urinaria aguda, incontinencia urinaria, insuficiencia renal o infección recurrente de las vías urinarias) se redujo de manera significativa con la doxazosina (reducción de 39% en el riesgo) y la finasterida (34%), en comparación con placebo. La reducción en el riesgo relacionada con el tratamiento de combinación (reducción de 66% en el riesgo) fue mayor, de manera significativa, que la relacionada con la doxazosina o la finasterida solas. Los pacientes con mayores probabilidades de obtener beneficios con el tratamiento de combinación fueron los que tenían un riesgo inicial de progresión muy elevado, por lo general pacientes con glándulas más grandes y valores de PSA más elevados.

4. Fitoterapia: este término alude al uso de plantas o extractos de plantas para fines medicinales. El uso de fitoterapia en BPH ha sido popular en Europa durante años, y su uso en Estados Unidos está creciendo como resultado del entusiasmo por el tratamiento orientado al paciente. Se han popularizado varios extractos de plantas, incluido el saval, palma enana americana o *saw palmetto* (*Serenoa repens*), la corteza de *Pygeum africanum*, las raíces de *Echinacea purpurea* e *Hipoxis rooperi*, el extracto de polen, las hojas del álamo temblón. *S. repens* ha sido el fármaco mejor estudiado, por lo general a 320 mg/día. Dada la deficiente regulación de la industria de los suplementos nutrimentales, el contenido de la tableta real puede variar demasiado de la dosis anotada en la etiqueta del producto (Feifer, *et al.*, 2002). En un estudio clínico prospectivo, aleatorizado de saval no se encontraron beneficios superiores al placebo para mejora en IPSS o velocidad del chorro urinario (Bent, *et al.*, 2006). En una revisión sistemática actualizada que incluyó este y otros estudios se confirmó que no hay mejora sobre el placebo para este método (Wilt, *et al.*, 2009).

C. Tratamiento quirúrgico

1. Resección transuretral de la próstata: casi todo el subtotal de prostatectomías realizadas para BPH puede completarse con endoscopio. La mayor parte de estos procedimientos requiere el uso de un anestésico intradural o general y suele requerir una estancia de un día en el hospital. La magnitud y la durabilidad de IPSS y la mejora del chorro urinario con la resección transuretral de la próstata (TURP) son superiores a las de un tratamiento con invasión mínima. Sin embargo, la duración de la estancia en el hospital de pacientes sometidos a TURP es mayor. Los riesgos de TURP son eyaculación retrógrada (75%), impotencia (5 a 10%) e incontinencia (< 1%). Las complicaciones son hemorragia; estenosis uretral o constricción del cuello vesical; perforación de la cápsula de la próstata con extravasación; y, si es grave, síndrome de resección transuretral (TUR) debido al estado hipervolémico, hiponatrémico por la absorción de la solución hipotónica para irrigación.

Entre las manifestaciones clínicas del síndrome de TUR se incluyen náuseas, vómito, confusión, hipertensión, bradicardia y perturbaciones visuales. El riesgo del síndrome de TUR aumenta con el tiempo de resección >90 minutos y suele verse en hombres de edad avanzada. El tratamiento consta de diuresis y, en casos graves, administración de solución salina hipertónica. Ahora la TURP puede realizarse con un electrodo bipolar, lo que permite que la resección se realice mediante irrigación con solución salina. Este método elimina la hiponatremia responsable del síndrome de TUR, aunque con una resección prolongada también puede ocurrir la absorción de una cantidad importante de líquido.

2. Incisión transuretral de la próstata: hombres con síntomas de moderados a graves y una próstata pequeña a menudo tienen una hiperplasia de comisura anterior (cuello de la vejiga elevado). Estos pacientes a menudo obtienen beneficios de una incisión en la próstata. Este procedimiento es más rápido y menos mórbido que TURP. Los resultados en pacientes bien seleccionados son comparables, aunque se ha reportado un índice más bajo de eyaculación retrógrada con incisión transuretral (25%). La técnica incluye dos incisiones usando un bisturí de Collins en las posiciones que ocuparían las 5 y 7 horas en un reloj simulado. Las incisiones se inician en posición apenas distal a los orificios ureterales y se extienden hacia fuera, al *veru montanum*.

3. Vaporización transuretral de la próstata (TUVP): cada vez más populares en años recientes, las técnicas de ablación usan foto o electrofulguración para escindir tejido obstructor de la próstata. Los dos dispositivos de uso más común para estos procedimientos son el láser de dopaje de neodimio de granate de itrio y aluminio (ND:YAG) y KTP, que es absorbido de manera preferente por la hemoglobina, y el electrodo de "botón" de vaporización de plasma. Este último funciona con un generador estándar bipolar contemporáneo usado para TURP bipolar.

Al igual que con la TURP moderna, estos procedimientos se realizan bajo irrigación con solución salina. El objetivo del procedimiento en cualquier caso es producir un defecto de la próstata central comparable con la que se esperaría después de una TURP tradicional, pero con menos hemorragia y menor riesgo de perforación. Las posibles desventajas son mayores síntomas de micción irritante en el corto plazo después del procedimiento y menos durabilidad del resultado que una TURP estándar. Además, como se destruye tejido, en lugar de resecarlo, no se envía una muestra a patología para revisión.

4. Enucleación de la próstata con láser de holmio (HoLEP): en lugar de la resección progresiva o la ablación de tejido de la uretra hacia fuera, como con la TURP y sus derivados, HOLEP denota una disección anatómica en el plano entre las zonas central y periférica de la próstata. Se considera que este método proporciona el defecto más grande y, tal vez, la mayor durabilidad, pero requiere una curva de aprendizaje más larga que TURP o TUVP.

5. Prostatectomía simple (subtotal): cuando la próstata es demasiado grande como para extirparla por medios endoscópicos, es necesaria una enucleación abierta. Lo que se considera "demasiado grande" es subjetivo y varía dependiendo de la experiencia del cirujano con TURP. Las glándulas >100 g suelen considerarse para enucleación abierta. La prostectomía abierta puede iniciarse cuando también está presente un divertículo vesical o un cálculo vesical grande o cuando no es posible la colocación para litotomía dorsal.

La prostatectomía abierta puede hacerse con un método suprapúbico o retropúbico. Una *prostatectomía suprapúbica simple* se realiza de manera transvesical y es la operación de elección para tratar con la patología vesical concomitante. Después de que la vejiga está abierta, se hace una incisión semicircular en la mucosa vesical, distal al trígono. El plano de disección se inicia de manera fina, y luego se realiza la disección burda con el dedo para retirar el adenoma. La disección apical debe hacerse de manera fina para evitar lesión al mecanismo esfintérico distal. Después de que se ha eliminado el adenoma, se logra la hemostasia con ligaduras de sutura, y se insertan sondas uretral y suprapúbica antes del cierre. En una *prostatectomía retropúbica*, no se entra en la vejiga. En cambio, se hace una incisión transversa en la cápsula de la próstata, y el adenoma se enuclea como se describió antes. Sólo se necesita una sonda uretral al final del procedimiento. La *prostatectomía simple asistida por robot* se ha reportado en series pequeñas recientes (Sutherland, *et al.*, 2011).

6. Termoterapia transuretral con microondas: la hipertermia con microondas se realiza más a menudo con una sonda transuretral. Algunos dispositivos en frío usan la mucosa uretral para reducir el riesgo de lesión. Sin embargo, si la temperatura no es >45°C, el enfriamiento es innecesario. Se han documentado mejorías en IPSS y la velocidad del chorro, pero como estos procedimientos se realizan en el consultorio, sin confirmación visual de la ablación del tejido, los resultados han sido mezclados. Sin embargo, fuertes incentivos financieros han impulsado el uso frecuente en ciertos contextos clínicos.

Se dispone de muy escasos datos prospectivos para comparar de manera adecuada cualesquiera de los procedimientos anteriores con TURP o entre sí. En un metaanálisis reciente se encontraron pocas diferencias, pero los estudios de componentes tendían a ser pequeños y con seguimiento limitado

(Ahiai, *et al.*, 2010). Todos los procedimientos más recientes son más costosos que TURP y se espera con ansia la realización de estudios comparativos para relacionar la efectividad con el costo.

CARCINOMA DE PRÓSTATA

▶ Incidencia y epidemiología

El de próstata es el cáncer no cutáneo más común detectado entre los hombres estadounidenses. Más de 200 000 casos se detectan al año (Jemal, *et al.*, 2010). Casi 30 000 hombres mueren de la enfermedad al año en Estados Unidos (más que por cualquier otro tipo de tumor, excepto el cáncer broncopulmonar). Sin embargo, la mortalidad por cáncer de próstata en el nivel de la población se ha reducido en casi 40% desde mediados de la década de 1990, durante una época en que los hombres han vivido más tiempo y, por tanto, hay mayores probabilidades de que alcancen edades más avanzadas en que se esperaría que la mortalidad por cáncer de próstata aumentara. No hay tendencias en la dieta u otras características ambientales que puedan explicar esta declinación en los índices de mortalidad. La explicación causa controversia pero es probable que sea multifactorial, y que refleje una combinación de programas de detección y mejoras en el tratamiento.

Estas mejoras en la mortalidad por cáncer de próstata se han dado a costa de índices significativos de sobrediagnóstico y sobretratamiento. La cantidad de muertes por cáncer de próstata al año está muy rebasada por la cantidad de diagnósticos, y la mayoría de los hombres a los que se les diagnostica mueren al final por otras causas, con más frecuencia enfermedad cardiovascular. De todos los cánceres, la prevalencia de CaP aumenta con mayor rapidez con la edad. Sin embargo, a diferencia de la mayor parte de los cánceres, que tienen una edad máxima de incidencia, la incidencia de CaP sigue aumentando a medida que se incrementa la edad. El riesgo de por vida de un hombre de 50 años de edad para CaP latente (detectado como un dato incidental en la autopsia, sin relación con la causa de muerte) es de 40%; para el diagnóstico de por vida de CaP, 15%; y para muerte de CaP, 2.9%. Por tanto, muchos cánceres de próstata son indolentes y no tienen consecuencias para el paciente mientras que otros son virulentos, y si se les detecta demasiado tarde o se dejan sin tratamiento, producen la muerte del paciente. Por tanto, un amplio espectro de actividad biológica puede dificultar la toma de decisiones para los pacientes individuales, y resalta la necesidad crítica de estratificar el riesgo de los cánceres de próstata, lo que se analiza más adelante con mayor detalle.

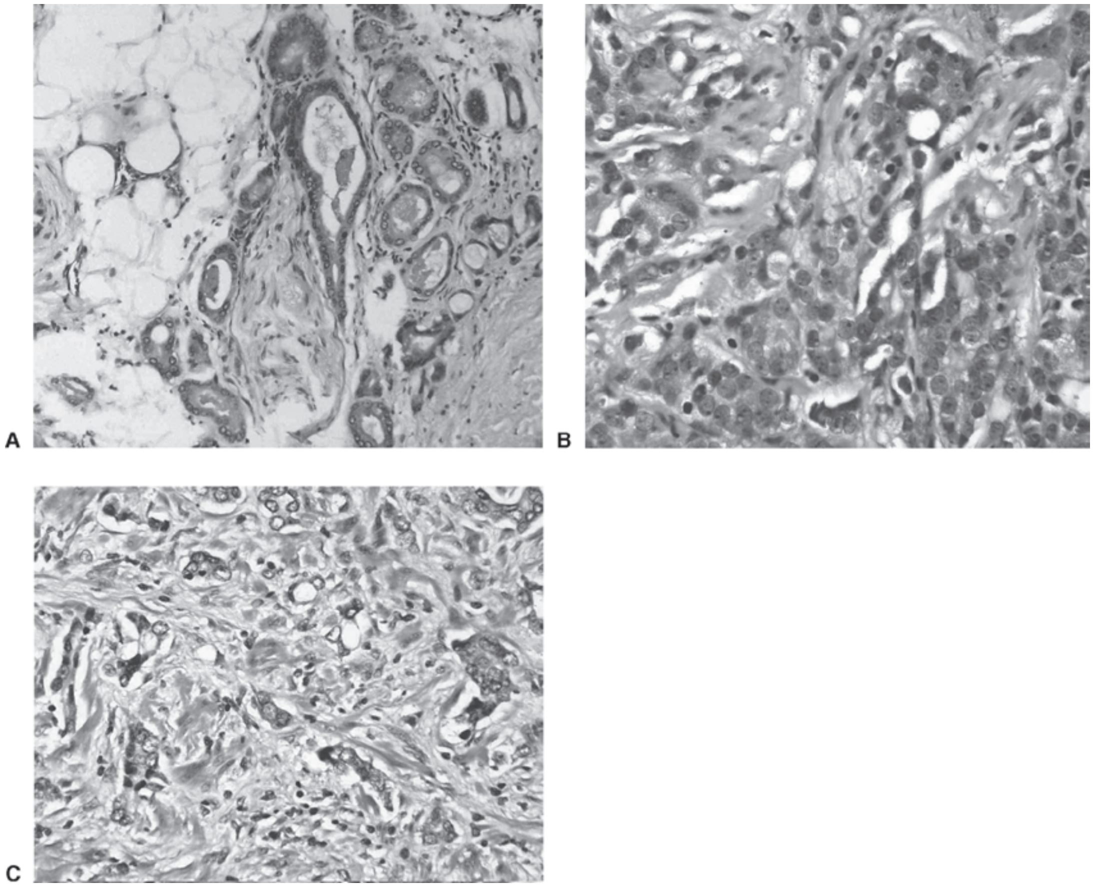
Se han identificado varios factores de riesgo para el cáncer de próstata. Como se analizó antes, el aumento en la edad eleva el riesgo de CaP. No se sabe cuál de los factores relacionados con el proceso de envejecimiento es responsable de esta observación. La probabilidad de diagnóstico de CaP en un hombre menor de 40 años es 1 en 10 000; para hombres entre 40 y 59 años, es de 1 en 103; y para hombres entre 60 y 79 años de edad, es 1 en 8. Los estadounidenses de raza negra están en mayor riesgo de CaP que los de raza blanca, además de que tienden también a presentar mayor riesgo de enfermedad. Se han reportado datos que causan controversia al sugerir que la mortalidad debida a esta enfermedad también puede ser más elevada en los negros. Antecedentes familiares positivos de CaP también aumentan el riesgo relativo. La edad de inicio en el familiar con el diagnóstico de CaP afecta el riesgo relativo de un paciente. Si la edad de inicio es 70 años, el riesgo relativo se aumenta por cuatro; si la edad es 60, el riesgo relativo aumenta por cinco, y si el inicio es a los 50, aumenta por siete.

Aunque existe un sesgo en el diagnóstico debido a la penetración variable de la detección mediante PSA entre países, las diferencias en la incidencia de cáncer de próstata son reales. Estas diferencias pueden relacionarse, en parte, con diferencias en la dieta (Chan, *et al.*, 2005). En estudios epidemiológicos se ha encontrado que la incidencia de cáncer de próstata con significancia clínica es mucho menor en partes del mundo donde la gente come de manera predominante una dieta con mayor consumo de vegetales, baja en grasa. Además, estudios entre migrantes muestran que cuando los hombres de un país con bajo riesgo se mudan a Estados Unidos y empiezan a ingerir la dieta occidentalizada, sus índices de cáncer de próstata se multiplican por siete y se acercan a los de los nativos del país. La ingesta total de grasas, la ingesta de grasa animal y de carne roja están relacionadas con un aumento en el riesgo de cáncer de próstata, mientras que la ingesta de pescado está relacionada con una reducción en este riesgo. Hay una considerable controversia sobre el impacto de la obesidad en el cáncer de próstata. En algunos estudios se sugiere que la obesidad está relacionada con mayor riesgo de enfermedad más avanzada y mayor índice de recurrencia después del tratamiento. Además, se ha encontrado que la ingesta de licopeno, selenio, ácidos grasos omega-3 (pescado) y vitamina E es protectora, mientras que la vitamina D y el calcio aumentan el riesgo. En ningún estudio de suplementación dietética se ha encontrado aún un beneficio tangible en la reducción del riesgo de diagnóstico o mortalidad. Se ha sugerido que la vasectomía previa es un factor que eleva el riesgo de CaP, pero esta relación no se ha valido en estudios más grandes (Cox, *et al.*, 2002).

▶ Patología

Más de 95% de los cánceres de próstata son adenocarcinomas. La histología del 5% restante es heterogénea, y surge de células estrómicas, epiteliales o ectópicas. Las variantes que no son adenocarcinomas pueden dividirse en dos grupos con base en el origen celular: epitelial y no epitelial. Las variantes epiteliales son endometrioides, mucinosas, en signo de anillo, quísticas adenoides, adenopavimentosas, de células pavimentosas, de células de transición, neuroendocrinas y comedocarcinomas. Las variantes no epiteliales son rabdomiosarcoma, leiomiosarcoma, osteosarcoma, angiosarcoma, carcinosarcoma, linfoma canceroso y neoplasias metastáticos, entre otros.

El resto de este análisis se centra en el adenocarcinoma. Sin embargo, cada vez resulta más evidente que puede ocurrir diferenciación neuroendocrina ("de células pequeñas") como respuesta a la privación prolongada de andrógenos. Esto puede reconocerse al teñir este tejido para marcadores neuroendocrinos (cromogranina A, enolasa neuronal específica), al medir estos marcadores en suero, o ambas opciones.



▲ **Figura 23.3.** Cáncer primario de grado 3 (**A**), grado 4 (**B**) y grado 5 (**C**) de Gleason (200×). ***A:*** las glándulas están bien desarrolladas con variación en el contorno y la morfología. Las glándulas crecen en un patrón infiltrante. Las características nucleares de cáncer son agrandamiento nuclear leve, cromatina granular y nucleolos. ***B:*** las células cancerosas tienen patrón de crecimiento trabecular, glandular e infiltrante que forma pequeños nidos sólidos y luces glandulares abortivas, fusionadas. Las características del núcleo canceroso son agrandamiento nuclear marcado y macronucleolos. ***C:*** patrón de crecimiento muy infiltrante con células únicas y pequeños nidos de células epiteliales cancerosas. Entre las características citológicas se incluyen pleomorfismo nuclear marcado y anisonucleosis con contornos irregulares, distribución muy irregular de la cromatina y macronucleolos.

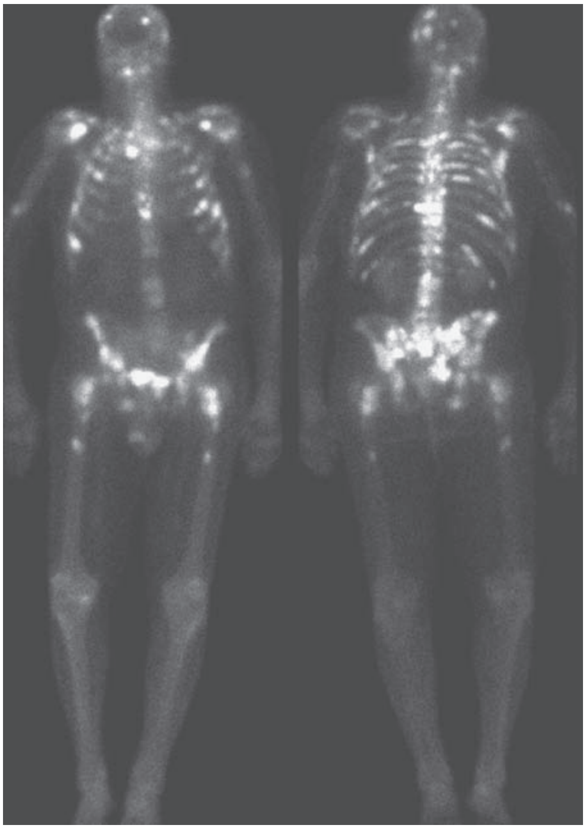
Las características citológicas de CaP son núcleo hipercromático y agrandado, con nucleolos prominentes (figura 23.3). A menudo, el citoplasma es abundante; por tanto, las proporciones de núcleo a citoplasma no suelen ser útiles para establecer un diagnóstico de CaP, a diferencia de su utilidad en el diagnóstico de muchas otras neoplasias. A menudo, el citoplasma suele estar teñido de azul o basofílico, lo que ayuda en el diagnóstico. El diagnóstico de CaP es en verdad arquitectónico. La capa de células basales está ausente en CaP, mientras que está presente en glándulas normales, glándulas de BPH y lesiones precursoras de CaP. Si el diagnóstico de CaP está en duda, la tinción inmunohistoquímica de queratina de alto peso molecular resulta útil, porque tiene preferencia por teñir las células basales. La ausencia de tinción es, por tanto, consistente con CaP. Las biopsias que permanecen equívocas podrían teñirse con nuevos marcadores como AMACR o EPCA, que, al parecer, identifican a quienes padecen CaP, pero que tienen biopsias equívocas o negativas con base en la tinción estándar de tejido.

Se piensa que la neoplasia prostática intraepitelial (PIN) y la proliferación atípica de células acinares pequeñas (ASAP) son lesiones precursoras. Sin embargo, el riesgo de cáncer de próstata es, al parecer, mayor en quienes tienen esta última histología. Los hombres en quienes se encuentran estas lesiones pueden tener un mayor riesgo de cáncer de próstata y requieren biopsia repetida, sobre todo si no se realiza al principio una biopsia con aguja gruesa. La PIN de grado alto (HGPIN) está caracterizada por proliferación celular dentro de conductos y glándulas preexistentes, con agrandamiento nuclear y nucleolar parecido al cáncer de próstata. Sin embargo, a diferencia del cáncer, HGPIN retiene una capa de células basales identificable mediante inmunohistoquímica.

De 60 a 70% de los casos de CaP se originan en la zona periférica, 10 a 20% en la zona de transición y 5 a 10% en la zona central. Aunque el cáncer de próstata suele ser multifocal, el uso extendido de procedimientos de detección y las técnicas extendidas de biopsia tienen resultados en la detección creciente de cánceres unifocales y más pequeños.

La penetración de la cápsula prostática es un evento común y a menudo ocurre a lo largo de los espacios perineurales. La invasión de las vesículas seminales está relacionada con una elevada probabilidad de enfermedad regional o distante. El CaP con avance local puede invadir el trígono de la vejiga, lo que produce obstrucción ureteral. La afectación rectal es rara porque la fascia de Denonvilliers representa una barrera fuerte. (Es notable que esta barrera sea en gran medida de un solo sentido, porque el cáncer rectal puede invadir la próstata con gran frecuencia.) Las metástasis linfáticas se identifican con más frecuencia en las cadenas de ganglios linfáticos internas, del obturador e ilíacas externas. Otros sitios de afectación ganglionar son los ganglios linfáticos ilíacos comunes, presacros y periaórticos.

Los huesos de la cabeza y el tronco son el sitio más usual de metástasis distantes, y la espina lumbar es la que se ve afectada con más frecuencia (figura 23.4). Los siguientes sitios más comunes en orden decreciente son el fémur proximal, la pelvis, la espina torácica, las costillas, el esternón, el cráneo y el húmero. Las lesiones óseas de CaP metastásico suelen ser osteoblásticas. La afectación de los huesos largos puede llevar a fracturas patológicas. La afectación del cuerpo vertebral con masas tumorales significativas que se extienden al espacio epidural pueden producir compresión de la médula espinal. Las metástasis viscerales pueden afectar con mayor frecuencia al pulmón, el hígado y las glándulas suprarrenales. La afectación del sistema nervioso central suele ser resultado de una extensión directa de metástasis craneal.



▲ **Figura 23.4.** Gammagrafía de cuerpo completo que muestra metástasis óseas múltiples.

▶ Biopatología y genética molecular

El perfilado molecular de tejidos humanos ha identificado expresión diferencial de genes específicos y proteínas en la progresión de tejido precursor normal de lesiones preneoplásicas a cáncer (tanto dependientes como independientes de andrógenos). Al hacerlo, se han descubierto marcadores diagnósticos, pronósticos y terapéuticos.

Se han descrito reorganizaciones cromosómicas o anormalidades en el número de copias en 8p, 10q, 11q, 13q, 16q, 17p y 18q en cánceres de próstata. Algunas de éstas, como pérdida específica en 8p23.2, ganancia en 11q13.1, o ambas, son predictoras de progresión de cáncer de próstata.

Todo el microentorno de la próstata, no sólo el compartimiento epitelial, es importante para el crecimiento normal y neoplásico mientras ocurren interacciones significativas epiteliales–mesenquimatosas/estrómicas (Chung, *et al.*, 2005). Es posible que los eventos moleculares no siempre sean espontáneos, sino el producto de influencias ambientales. Por ejemplo, datos epidemiológicos y moleculares sugieren que la inflamación puede estar relacionada con desarrollo de cáncer de próstata (Nelson, *et al.*, 2004). RNASEL, que codifica una ribonucleasa que induce al interferón, y MSR1, que codifica subunidades del receptor carroñero macrófago, son genes con susceptibilidad heredada del candidato, incluido cáncer familiar. Las lesiones atróficas proliferativas inflamatorias que contienen células inflamatorias activadas y las células epiteliales proliferantes son, al parecer, precursores de lesiones PIN y carcinomas prostáticos.

Con el uso de un novedoso método bioinformático, Tomlins y colaboradores identificaron dos factores de transcripción, ERG y EtV1, que estaban sobreexpresados en el tejido del cáncer de próstata. Más aún, TMPRSS2 estaba fusionado a estos genes, lo que sugiere que la fusión era responsable de la sobreexpresión. Al parecer, esta reorganización genética es la que se identifica con más frecuencia en el cáncer de próstata. La fusión TMPRSS2:ERG se ha identificado en casi 50% de los tumores de próstata y es probable que represente un evento molecular temprano en carcinogénesis. Más aún, esta fusión puede arrojar un fenotipo distintivo con una historia natural más agresiva, independiente del grado de Gleason (Narod, *et al.*, 2008).

Algunos genes o combinaciones de genes expresados en exceso pueden ser biomarcadores importantes capaces no sólo de identificar cáncer en muestras equívocas de biopsia (alfa-metilacilo coenzima A racemasa [AMACR] y antígeno temprano de cáncer de próstata [EPCA]) sino también de predecir respuesta al tratamiento y progresión (Rubin, 2004). En varios esfuerzos de investigación se han identificado otros modelos multiparamétricos prometedores para mejorar la estratificación y la predicción de riesgo (Cuzick, *et al.*, 2011; Mucci, *et al.*, 2008; Paris, *et al.*, 2010; Penney, *et al.*, 2011), aunque ninguno de éstos se ha validado aún ni ha alcanzado la práctica clínica. Más allá del análisis genético, avances paralelos en proteómica y metabolómica también están produciendo conocimientos novedosos en fisiopatología del cáncer de próstata y mejorando la estratificación del riesgo de enfermedad (Sreekumar, *et al.*, 2009).

La cantidad de cánceres de próstata atribuibles a factores hereditarios puede ser mayor de lo que alguna vez se pensó (Lichtenstein, *et al.*, 2000). Aunque se han identificado los loci 8q, 3p, 7p/q, 9q, 10q, 11q, 17q y 22q como genes que albergan posible predisposición en quienes tienen antecedentes familiares de cáncer de próstata, un modelo de varios genes puede explicar mejor el agrupamiento familiar de esta enfermedad. Además, a hombres con antecedentes familiares de cáncer de mama, ovárico, o ambos, puede ofrecérseles una prueba genética predictora para determinar si portan o no las mutaciones BRCA1/2 específicas de la familia, porque tienen mayor riesgo de cánceres de mama y próstata.

Datos clínicos

A. Síntomas

La gran mayoría con CaP en etapa temprana son asintomáticos. La presencia de síntomas a menudo sugiere enfermedad con avance local o metástasis. Las quejas de micción obstruida o irritante pueden deberse a crecimiento local del tumor en la uretra o el cuello de la vejiga o de su extensión directa en el trígono de la vejiga. Sin embargo, con mucha mayor frecuencia, estos síntomas son atribuibles a BPH coexistente. La metástasis en los huesos puede causar osteodinia. La metástasis en la columna vertebral con impacto en la médula espinal puede estar relacionada con síntoma de compresión de la médula, incluidas parestesias y debilidad de las extremidades inferiores, e incontinencia urinaria o fecal.

B. Signos

Se necesita una exploración física, incluida una DRE. La induración o nodularidad, si se detecta, debe alertar al médico sobre la posibilidad de cáncer y la necesidad de evaluación adicional (es decir, PSA, TRUS y biopsia). El cáncer con avance local con linfoadenopatía regional voluminosa puede llevar a linfoedema de las extremidades inferiores. Los signos específicos de compresión de la médula se relacionan con el nivel de compresión y pueden incluir debilidad y espasticidad de las extremidades inferiores y un reflejo bulbocavernoso hiperrefléxico.

C. Datos generales de laboratorio

La azoemia puede deberse a obstrucción ureteral bilateral ya sea por extensión directa al trígono o por adenopatía retroperitoneal. Puede haber anemia en enfermedad metastásica. La fosfatasa alcalina puede estar elevada en presencia de metástasis ósea. La fosfatasa ácida en suero puede estar elevada con cáncer fuera de los confines de la próstata.

D. Antígeno específico de la próstata y otros marcadores tumorales

El PSA es una serina proteasa de la familia de la calicreína (hK) producida por tejidos prostáticos benignos y cancerosos. Circula en el suero como formas no complejas (libres o no fijadas) o complejas (fijadas). El PSA se usa como herramienta diagnóstica (de detección) y como medio de estratificación de riesgo de cánceres de próstata conocidos. En ambos contextos, su uso se complica por el hecho de que el PSA es específico de la *próstata*, no del *cáncer de próstata*. Otros trastornos prevalentes como BPH y prostatitis (además de instrumentación uretral y daño perineal como el producido por uso prolongado de bicicletas) puede elevar el PSA, produciendo resultados falsos positivos.

Un PSA "normal" se ha definido por tradición como ≤ 4 ng/ml, y el valor predictor positivo de un PSA sérico entre 4 y 10 ng/ml es de 20 a 30%. En el caso de niveles mayores de 10 ng/ml, el valor predictor positivo aumenta de 42 a 71.4%. A la luz de la variación con la edad y la etnicidad, se han propuesto los rangos de referencia específicos de la edad y la raza (Oesterling, *et al.*, 1993). Lo que es más importante es que los resultados del estudio Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), que incluyeron biopsia sin importar la concentración de PSA (con lo que se evita el sesgo de evaluación que de otra manera incluye variantes externas en casi todos los demás estudios de PSA) mostraron que no hay una concentración de PSA debajo de la cual el riesgo de cáncer de próstata caiga a cero. El PSA es más bien indicador de un *continuum* de riesgo: cuanto más elevado es el nivel, mayor es el riesgo (Thompson, *et al.*, 2004).

Por tanto, los programas actuales de detección de cáncer de próstata y las estrategias de detección incluyen, junto con PSA, otros factores de riesgo como antecedentes familiares, raza, edad y otros (Greene, *et al.*, 2009). Se han generado calculadoras de riesgo en línea que integran estas variables para determinar el riesgo de cáncer de próstata y el riesgo de cáncer de próstata de alto riesgo. Por ejemplo, una calculadora basada en los datos de PCPT está disponible en http://tinyurl.com/capriesgo.

Debe evaluarse el uso de fármacos como los inhibidores de la 5α-reductasa (incluido el que contiene 1 mg de formulación de finasterida marcada para alopecia), porque estos medicamentos pueden reducir el PSA de manera artificial en casi 50%. Lo interesante es que también se ha observado que las concentraciones de PSA en suero se reducen en hombres con índices de masa corporal elevada, en comparación con hombres de peso normal, tal vez como resultado de hemodilución (Banez, *et al.*, 2007).

Se han explorado cuantiosas estrategias para refinar PSA para detección de cáncer. Su objetivo común en general ha sido reducir la cantidad de resultados de prueba falsos positivos, con lo que aumenta la especificidad y el valor predictor positivo de la prueba y lleva a menor cantidad de biopsias innecesarias, menores costos y morbilidad reducida de la detección de cáncer. Los intentos de refinar el PSA han incluido velocidad de PSA (PSAV) (cambio de PSA con el tiempo), la cinética de PSA (estandarización de concentraciones en relación con el tamaño de la próstata) e isoformas de PSA (formas moleculares de PSA libres en comparación con fijadas a proteínas).

1. Cinética de PSA: PSAV alude a la velocidad de cambio del PSA sérico; su inverso, el tiempo de duplicación de PSA (PSADT) indica la cantidad de tiempo necesaria para que el PSA aumente al doble. En un estudio retrospectivo se ha encontrado que hombres con cáncer de próstata tienen un aumento más rápido en la elevación del PSA sérico en los años anteriores al diagnóstico que los hombres sin cáncer de próstata. Al parecer, pacientes cuyo PSA sérico aumenta en 0.75 ng/ml, tienen un mayor riesgo de albergar cáncer. Sin embargo, PSAV debe interpretarse con precaución. Un PSAV sólo debe considerarse significativo cuando el mismo laboratorio ha realizado varios estudios de PSA sérico en un periodo de por lo menos 18 meses. Aumentos muy rápidos de PSA pueden ser indicativos de prostatitis (síntomática o de otro tipo) en lugar de cáncer. Mediante estudios recientes se ha puesto en duda si la cinética de PSA en realidad agrega significancia a la concentración absoluta de PSA en el entorno de prediagnóstico (Vickers, *et al.*, 2011), y el uso óptimo de la cinética de PSA sigue causando controversia.

2. Densidad de PSA: las concentraciones de PSA se elevan en promedio casi 0.12 ng/ml por gramo de tejido de BPH. Por tanto, los pacientes con glándulas agrandadas debido a BPH pueden tener concentraciones elevadas de PSA. A la relación de PSA a volumen glandular se le denomina densidad de PSA. Algunos investigadores abogan por la biopsia de próstata sólo si la densidad de PSA excede 0.1 o 0.15, mientras que otros han encontrado que la densidad de PSA no les resulta útil. Los problemas con este método son los hechos de que 1) las relaciones entre tejido epitelial y el estroma varían de una glándula a otra y sólo el epitelio produce PSA, y 2) los errores en el cálculo del volumen prostático con base en TRUS pueden acercarse a 25%. El valor predictor positivo de la densidad de PSA es un poco más elevado que el uso de una concentración de PSA > 4 ng/ml en varias series (30 a 40% en comparación con 20 a 30%). Los otros problemas importantes con la duplicación de PSA (PSAD) son que aún requiere TRUS, que, aunque es un procedimiento de menor riesgo que la biopsia, aún es invasor e incómodo. Por tanto, tal vez PSAD sea más útil en entornos en que ya se conoce el volumen prostático (PSA que se eleva después de un negativo antes de la biopsia).

En lugar de ajustar el PSA al volumen prostático total, algunos han abogado por ajustarlo al volumen de la zona de transición (densidad de PSA de la zona de transición, PSAT [Djavan, *et al.*, 2002]). Sin embargo, al igual que con la densidad de PSA, estos cálculos están sujetos a error, requieren TRUS y no parecen superiores al uso de PSA en la mayoría de los pacientes.

3. Formas moleculares de PSA: se han identificado y estudiado varias isoformas moleculares de PSA. Casi 90% del PSA en suero está unido a α_1-antiquimotripsina (ACT), y cantidades menores están libres o fijadas a α_2-macroglobulinas. En la última forma, no están disponibles epítopos para los anticuerpos usados en los estudios actuales, mientras que ACT fijada a PSA puede tener tres de sus cinco epítopos enmascarados. Estudios tempranos sugieren que los pacientes de cáncer de próstata muestran un menor porcentaje de PSA libre que los pacientes con enfermedad benigna. En un estudio grande y multicéntrico se ha reportado que en hombres con una DRE y una concentración de PSA total entre 4 y 10 ng/ml, un corte de 25% del PSA libre detectaría 95% de los cánceres mientras que evitaría 20% de biopsias innecesarias. Los cánceres relacionados con >25% de PSA libre fueron más prevalentes en pacientes de mayor edad y, por lo general, menos amenazantes en cuanto a grado y volumen del tumor (Catalona, *et al.*, 1998). Sin embargo, la utilidad predictora del porcentaje de PSA libre en estudios posteriores ha producido resultados mezclados.

Estudios más recientes se han concentrado en otros subtipos de PSA. Una prueba de suero en que se agrega PSA libre, PSA intacto y hK2 para obtener PSA total ha mostrado mejoría en la exactitud predictora del diagnóstico de cáncer de próstata entre hombres con PSA > 3 (Vickers, *et al.*, JCO 2010) y en la actualidad está sujeta a estudios de validación. Una forma truncada de PSA designada −2proPSA también ha ofrecido esperanzas en este entorno y es probable que se le someta a estudios de validación (Catalona, *et al.*, 2011; Mikolajczyk, *et al.*, 2004).

4. PCA3: el antígeno 3 de cáncer de próstata (PCA3) es un MRNA que no codifica, específico de la próstata, que se expresa en exceso en la mayor parte de los cánceres de próstata, con una mediana 66 veces mayor, en comparación con el tejido adyacente no canceroso (Hessels, *et al.*, 2007). PCA3 predice la presencia de cáncer en un entorno de biopsia con una exactitud de 74.6% (Groskopf, *et al.*, 2006). PCA3 puede ser muy útil en la evaluación de hombres con una biopsia previa negativa y un PSA que se eleva (Haese, *et al.*, 2008).

Diagnóstico y evaluación

A. Biopsia de próstata

La biopsia de próstata debe considerarse en hombres con un PSA sérico elevado, DRE anormal o una combinación de ambos, dependiendo además de la salud general del paciente, comorbilidades, esperanza de vida, niveles de ansiedad, aversión al riesgo y preferencia de información. La biopsia de próstata se realiza bajo guía de TRUS empleando un dispositivo de biopsia con resorte unido a la sonda de imagenología. Las biopsias se toman a través de la zona periférica de la próstata, con muestreo adicional opcional de cualquier área anormal a la DRE, la TRUS, o ambas. Por tradición, se tomaban seis muestras de biopsia (sextante) a lo largo de la línea parasagital, entre la orilla lateral y la línea media de la próstata, en el ápice, la glándula media y la base, de modo bilateral. Sin embargo, varios investigadores han demostrado que el aumento en la cantidad (≥ 10) y la realización de biopsias dirigidas en sentido más lateral de la zona periférica incrementa los índices de detección en 14 a 20% sobre la técnica tradicional del sextante. Aunque una cantidad pequeña de cánceres de próstata se origina en la zona de transición, las biopsias específicas de esta zona agregan poco a los índices de detección generales de cáncer cuando se realiza una biopsia de patrón extendido. Algunos practicantes agregan biopsias de la comisura anterior, un sitio más o menos frecuente de cánceres no detectados al principio que se encuentran en una segunda biopsia o una posterior. Hay un interés continuo en el uso de esquemas de biopsia aún más extendidos ("biopsia de saturación") o el uso de un método transperineal para mejorar la detección de cáncer, por lo general en quienes han tenido una biopsia negativa, pero que se piensa que están en mayor riesgo de cáncer de próstata con base en concentraciones de PSA sérico anormales persistentes.

La biopsia de próstata suele realizarse mediante anestesia local y profilaxis con antibióticos previa al procedimiento (por lo general una fluoroquinolona). El uso de anestesia local, aplicada de manera tópica en la pared rectal anterior, inyectada en la próstata o cerca de ésta, o una combinación de las dos, reduce el dolor relacionado con el procedimiento. Hematospermia, rectorragia y hematuria son comunes y ocurren en 40 a 50% de los pacientes. Con la creciente prevalencia de bacterias resistentes a los antibióticos, han aumentado los índices de septicemia a pesar de profilaxis estándar (Lange, *et al.*, 2009). Debe considerárseles como amenaza a la vida en hombres que, de otra manera, serían sanos, y se aconseja a los pacientes que regresen de inmediato a urgencias en caso de fiebre alta después del procedimiento.

Los esquemas de saturación constan de 20 o más punciones que destacan el muestreo de la zona periférica. Uno de los esquemas de saturación más comunes consiste en tomar dos o más punciones de la base lateral, tres de la parte media lateral, tres del ápice (incluido el ápice anterior), una de la parte media parasagital y una de la base parasagital. Mientras que los esquemas de saturación iniciales incluyen dos punciones biópsicas en la parte media y la base parasagitales, la identificación de cáncer único de estas áreas es rara y, por tanto, se ha recomendado que sólo se obtenga una en cada una de estas áreas. Los investigadores han mostrado que las biopsias de saturación pueden realizarse en el consultorio empleando un bloqueo periprostático. No observaron mejores resultados con el empleo de una biopsia de saturación como esquema de biopsia inicial o primer esquema de biopsia repetido; más bien abogan por ella como estrategia de segunda biopsia repetida (Jones, *et al.*, 2002).

El estudio Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) permite la revisión prospectiva de los índices de detección de cáncer y la calidad de éstos en una situación de biopsia repetida. Recuérdese que el criterio de entrada para este estudio requería una biopsia negativa anterior (mínimo de una biopsia de sextante negativa) en los 6 meses previos la inclusión. En el grupo placebo, se sometió a 3 346 pacientes a una biopsia repetida 1 a 2 años después de la inclusión y en 17.2% se encontró cáncer, del que 30% fue de grado alto (puntuación de Gleason > 7). En la biopsia repetida entre 3 y 4 años después, se encontró que 11.7% de 2 343 pacientes tenían cáncer, de los cuales 21% era de grado alto. Considerando sólo a los pacientes con patrón primario de Gleason 4 o 5, 8.7 y 2.6% de los cánceres eran de alto grado en la biopsia a los 2 y 4 años, respectivamente. En este estudio también se comparó el mérito relativo de PCA3 y F/T PSA en la población de biopsia repetida. No se vieron diferencias significativas entre estos dos marcadores para predecir cáncer (Andriole, *et al.*, 2010).

B. Graduación y estadificación

El de Gleason es el sistema de graduación más empleado. Se basa en el aspecto bajo el microscopio de baja potencia de la arquitectura glandular. Al asignar un grado a un tumor determinado, los patólogos asignan un grado primario al patrón de cáncer que se observa con más frecuencia y un grado secundario al segundo patrón más observado en la muestra. Los grados van de 1 a 5 (figura 23.3). Si toda la muestra sólo tiene un patrón presente, entonces el grado primario y secundario se reportan como uno solo (p. ej., 3 + 3). La *puntuación de Gleason* o la *suma de Gleason* se obtiene al sumar los grados primario y secundario.

Por tradición, los grados de Gleason iban de 1 a 5 y, por tanto, las puntuaciones de Gleason abarcaban de 2 a 10. Las puntuaciones de Gleason de 2 a 4, 5 a 7 y 8 a 10 correspondían a tumores con diferenciación adecuada, moderada y deficiente, respectivamente. Sin embargo, las prácticas de graduación de patología han cambiado con el tiempo, y esta agrupación ya es obsoleta (aunque en ocasiones aún se reporta en la literatura). En la práctica patológica contemporánea, los patrones de Gleason 1 y 2 se asignan en muy contadas ocasiones, de modo que el *patrón 3 de Gleason* corresponde a enfermedad de grado bajo (glándulas de tamaño variable que se filtran a través de estroma normal y entre glándulas normales), el *patrón 4 de Gleason* corresponde a enfermedad de grado intermedio (glándulas con formación incompleta con diversas cantidades de fusión y patrón de crecimiento con mayor infiltración) y el *patrón 5 de Gleason* corresponde a enfermedad de grado alto (células infiltrantes únicas sin formación glandular). También se observan variaciones en el crecimiento como patrones cribosos y comedocarcinoma.

Un tumor con puntuación de Gleason de 6 (3 + 3) es de bajo grado de manera uniforme. En el caso de diferencias de los tumores de grado intermedio y alto, el patrón primario de Gleason es el determinante con mayor importancia de riesgo biológico. Por tanto, entre los tumores de puntuación 7 de Gleason, los designados 4 + 3 son más agresivos que los que se leen 3 + 4. En muchas series clínicas no se ha logrado distinguir entre estas dos poblaciones y, por tanto, debe tenerse precaución al revisar estas series.

El sistema de estadificación TNM de 2010 AJCC para CaP se presenta en el cuadro 23.3. Obsérvese que en relación con la categorización del tumor primario (etapa T), el sistema de estadificación clínica usa resultados de DRE y TRUS, pero no de la biopsia. A continuación se presentan algunos ejemplos para ilustrar este sistema de estadificación. Si un paciente tiene una anormalidad palpable en un lado de la próstata, aunque las biopsias muestren enfermedad bilateral, su etapa clínica sigue siendo T2a. Si un paciente tiene una DRE normal, con una TRUS que muestra una lesión en un lado y una biopsia confirma cáncer, su etapa clínica también es T2a (empleando resultados de DRE y TRUS). Un cáncer T1c debe tener *tanto* una DRE normal como una TRUS normal. Debe tomarse en cuenta que comparada con los factores de riesgo como la puntuación de Gleason y las concentraciones de PSA, la etapa clínica T en cáncer de próstata es un factor pronóstico más o menos débil. En parte, se debe a la subjetividad de la interpretación de DRE y TRUS, y dados los ajustes para medidas más objetivas de volumen de tumor como porcentaje de punciones biópsicas afectadas, la etapa T a menudo cae fuera de los modelos multivariables de pronóstico de cáncer de próstata, por lo menos entre tumores T1 y T2 que representan la mayor parte de los tumores diagnosticados en la práctica contemporánea (Reese, *et al.*, 2011).

C. Imagenología

1. TRUS: como ya se describió, TRUS es útil para ayudar a guiar las biopsias prostáticas y otras intervenciones dirigidas

Cuadro 23.3. Sistema de estadificación TNM para cáncer de próstata.

T: tumor primario	
Tx	No puede evaluarse.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma *in situ* (PIN).
T1a	≤5% de tejido en resección por enfermedad benigna tiene cáncer, DRE normal.
T1b	>5% de tejido en resección por enfermedad benigna tiene cáncer, DRE normal.
T1c	Detectado a partir de PSA elevado solo, DRE e imagenología normales.
T2a	Tumor palpable por DRE o visible mediante imagenología, que afecta a menos de la mitad de un lóbulo de la próstata.
T2b	Tumor palpable por DRE o visible mediante imagenología, que afecta a más de la mitad de un lóbulo de la próstata.
T2c	Tumor palpable por DRE o visible mediante imagenología, que afecta a ambos lóbulos de la próstata.
T3a	Extensión extracapsular en uno o ambos lados
T3b	Afectación de la vesícula seminal en uno o ambos lados.
T4	Tumor que se extiende de manera directa al cuello de la vejiga, esfínter, recto, músculos elevadores o pared pélvica lateral.
N: ganglios linfáticos regionales (ganglios linfáticos obturadores, ilíacos internos, ilíacos externos y presacros)	
Nx	No puede evaluarse.
N0	No hay metástasis regional en ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos regionales.
M: metástasis distante	
Mx	No puede evaluarse.
M0	No hay metástasis distante.
M1a	Metástasis distante en ganglios linfáticos no regionales.
M1b	Metástasis distante en huesos.
M1c	Metástasis distante en otros sitios.

DRE, exploración rectal digital; PIN, neoplasia prostática intraepitelial; PSA, antígeno específico de la próstata; TRUS, ecografía transrectal.
Fuente: American Joint Committee on Cancer: *Cancer Staging Manual*, 7a. ed. Lippincott-Raven, 2010.

a la próstata. TRUS también proporciona información de estadificación local si se detecta un cáncer, por lo general con mayor exactitud que DRE. Si es visible, CaP tiende a aparecer como una lesión hipoecoica en la zona periférica, hipervascularidad vista en ecografía Doppler de potencia, o ambas. Los criterios ecográficos para extensión extracapsular son abultamiento del contorno de la próstata o aspecto angulado del margen lateral. Los criterios para invasión de vesículas seminales son un bulto posterior en la base de la vesícula seminal o asimetría en la ecogenicidad de la vesícula seminal relacionada con las áreas hipoecoicas en la base de la próstata. En algunos protocolos bajo desarrollo, 3D TRUS permite que se construya una imagen tridimensional a partir de una serie de imágenes 2D mediante un algoritmo computacional. El uso de microburbujas intravenosas también puede mejorar la visualización de la microvasculatura del tumor, y las microburbujas dirigidas en desarrollo pueden mejorar aún más esta modalidad emergente (Sanna, *et al.*, 2011). La elastografía (una modalidad de la imagenología basada en la diferencia en la capacidad de compresión del tejido benigno y canceroso) puede surgir también como una ayuda útil para la TRUS estándar (Mahdavi, *et al.*, 2011).

2. Resonancia magnética nuclear (MRI) endorrectal: el uso de una bobina endorrectal mejora la detección de cáncer y la estadificación, en comparación con una bobina de cuerpo estándar. Aunque genera una imagen de alta calidad, el uso de una bobina endorrectal es, al parecer, dependiente del operador, que requiere capacitación y experiencia. El uso rutinario de esta tecnología no puede alterar las decisiones sobre el tratamiento en comparación con la información obtenida al evaluar datos clinicopatológicos más estándar. El uso del espectroscopio de resonancia magnética (MRS) junto con MRI puede mejorar la exactitud de la imagen. El cáncer de próstata está relacionado con niveles bajos proporcionales de citrato y concentraciones elevadas de colina y creatina, en comparación con BPH o tejido normal de la próstata. La información metabólica y anatómica combinada que se proporciona mediante MRI paramétrica y MRS puede permitir una evaluación más exacta de la ubicación y la etapa del cáncer. La exactitud de la estadificación reportada de MRI endorrectal varía de 51 a 92%. Al parecer, agrega información novedosa a la evaluación de algunos pacientes sobre el uso de los nomogramas solos, pero puede utilizarse mejor en pacientes con alto riesgo donde es más exacta y útil (Afnan, *et al.*, 2010; Verma, *et al.*, 2010).

3. Imagenología axial (CT, MRI): la imagenología de corte transversal de la pelvis en pacientes con CaP se realiza mediante selección para excluir metástasis en ganglios linfáticos en pacientes en alto riesgo que se consideran candidatos para tratamiento local definitivo, ya sea por cirugía o irradiación. CT y MRI con bobina de cuerpo se usan para este fin. Ninguna modalidad tiene una exactitud especial para la estadificación local de T. En ocasiones se somete a los pacientes con linfoadenopatía identificada en la imagenología a aspiración con aguja fina guiada por CT, si el diagnóstico es equívoco. Si se confirma metástasis en el ganglio linfático, estos pacientes pueden ser candidatos a regímenes de tratamiento alternos. Sin embargo, la incidencia de metástasis de ganglios linfáticos en las series contemporáneas de prostatectomía radical (RP) es baja (< 10%). Además, la imagenología es costosa y su sensibilidad es limitada (30 a 40%). Se puede usar varios criterios para identificar pacientes para imagenología axial, incluidas gammagrafías óseas negativas y cánceres T3 o PSA > 20 ng/ml y cánceres con grado primario 4 o 5 de Gleason. Al igual que la gammagrafía ósea, la imagenología de corte transversal (sobre todo CT) se usa de manera extendida para estadificación de tumores de bajo riesgo que es muy improbable que estén relacionados con metástasis en ganglios linfáticos.

En apariencia, la administración intravenosa de nanopartículas superparamagnéticas, que obtienen acceso a ganglios linfáticos por medio del transporte de líquido linfático intersticial, en el momento de la MRI de alta resolución, mejora, la visualización en metástasis en ganglios pequeños, pero aún no se ha aprobado para su uso en Estados Unidos.

4. Gammagrafía ósea: cuando el cáncer de próstata crea metástasis, lo hace con más frecuencia en los huesos (figura

23.4). Las metástasis en tejidos blandos (como pulmón e hígado) son raras en el momento de la presentación inicial. Aunque una gammagrafía ósea se ha considerado una parte estándar de la evaluación inicial de hombres con diagnóstico reciente de cáncer de próstata, se ha acumulado buena evidencia de que puede excluirse en la mayoría de estos hombres con base en el PSA sérico. Varios investigadores han encontrado que las gammagrafías óseas pueden omitirse en pacientes con cáncer de próstata recién diagnosticado, que no han recibido tratamiento y que son asintomáticos, que tienen enfermedad en T1 y T2 y que presentan concentraciones de PSA sérico <20 ng/ml. Estas recomendaciones en realidad están incorporadas en las guías clínicas para el tratamiento de cáncer de próstata localizado por medios clínicos, pero la gammagrafía ósea sigue usándose en exceso entre hombres con enfermedad con bajo riesgo, como se confirma con varios estudios recientes (Palvolgi, *et al*., 2011).

5. Imagenología con anticuerpos: ProstaScint es un anticuerpo monoclonal murino para al antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), que está conjugado a ^{111}indio. Después de la infusión del anticuerpo, suelen obtenerse tomografías computarizadas por emisión de un solo fotón (SPECT) a los 30 minutos para acceder a la vasculatura y a 72 a 120 horas. Se ha estudiado, y está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), para estadificación inicial y exploración de enfermedad recurrente. Sin embargo, el anticuerpo reconoce una epítopo intracelular de PSMA; sólo los tejidos blandos aparecen en las imágenes y la prueba puede sufrir de resultados falsos positivos y falsos negativos en los dos tipos de situaciones clínicas descritas antes. Al parecer, el uso de nuevos anticuerpos, que reconocen el dominio extracelular de PSMA, permite el reconocimiento de metástasis en hueso y tejidos blandos, y pueden usarse como fármacos para el tratamiento, no sólo para mejorar la imagenología (Bander, *et al*., 2006).

D. Evaluación de riesgo con variables múltiples

Como se analiza en otras secciones de este capítulo, los patrones contemporáneos de tratamiento están marcados por el sobretratamiento de cáncer de próstata de bajo riesgo y el subtratamiento de alto riesgo. Un método clave para mitigar este problema es una mejor y más consistente estratificación de riesgo orientada a ayudar en la identificación del mejor momento y la intensidad del tratamiento para un paciente determinado. Ya se han detallado las variables críticas para la estratificación óptima del riesgo: la concentración de PSA, el puntaje de Gleason y alguna medida del volumen del tumor: etapa T clínica, extensión de la afectación de la aspiración biópsica, o ambas (como porcentaje de aspiraciones positivas o porcentaje de todo el tejido de la biopsia positivo). Se han publicado más de 100 fórmulas de riesgo, cuadros de búsqueda, nomogramas y otros instrumentos para ayudar con esta tarea (Cooperberg, 2008; Shariat, *et al.*, 2008). Algunos instrumentos clave se describen a continuación.

1. Grupos de riesgo: uno de los primeros métodos adaptados de manera general para la estratificación de riesgo es una clasificación de grupo de riesgo en tres niveles publicada por D'Amico y colaboradores, y adoptada de manera formal por la guía práctica de la AUA para el tratamiento de cáncer de próstata localizado (D'Amico, *et al.*, 1998; Thompson, 2007). En esta clasificación, se asignó a los hombres a uno de tres grupos, de la manera siguiente:

Bajo riesgo: PSA ≤ 10, Gleason ≤ 6 y etapa clínica T1 o T2a.

Riesgo intermedio: PSA 10 a 20, Gleason 7 o etapa clínica T2b.

Alto riesgo: PSA > 20, Gleason 8 a 10 o etapa clínica T2c o T3a.

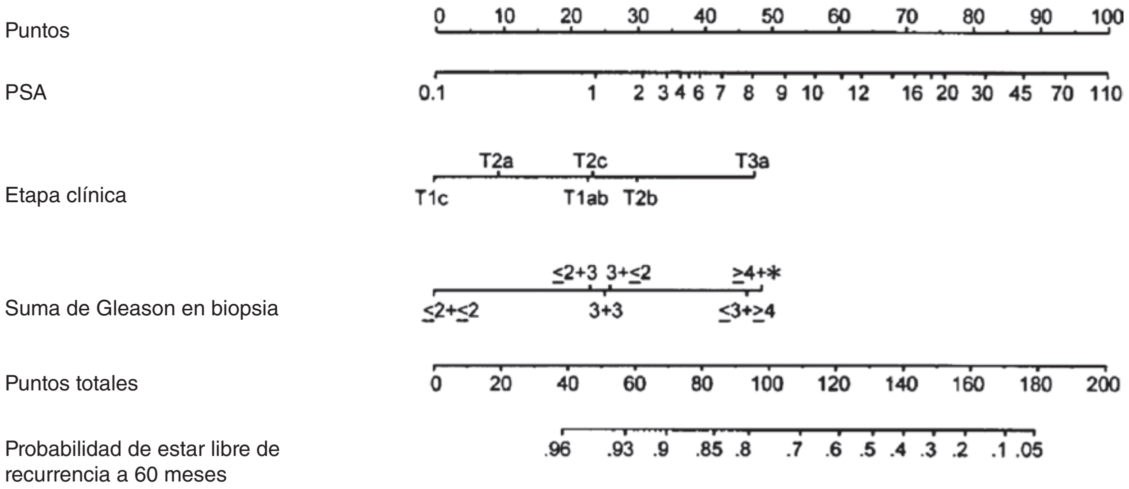
La principal ventaja de este sistema es la simplicidad, y se usa con mucha frecuencia. Sin embargo, tiene desventajas significativas. En primer lugar, sobreestima la etapa T que, como se ya se indicó, no es una medida exacta de la extensión del tumor dentro de la categoría T2. En segundo lugar, no distingue entre tumores 3 + 4 y 4 + 3 de Gleason, que (una vez más, como ya se indicó) se comportan de manera muy diferente dentro de la categoría 7 de Gleason. Por último, y lo que es más importante, no es un verdadero instrumento multivariable, porque no representa la información de las diversas variables de riesgo. Tanto un tumor T2b con PSA de 19.8 y etapa 4 + 3 de Gleason, como uno T1c con PSA de 4.2 y una etapa 3 + 4 de Gleason, son de "riesgo intermedio" en la clasificación, pero se esperaría que se comporten de manera muy diferente.

2. Cuadros de búsqueda y nomogramas: casi todos los instrumentos de riesgo están basados en modelos de regresión de logística multivariable o de peligros proporcionales de Cox, dependiendo del resultado en que se esté interesado. Por ejemplo, los cuadros de búsqueda bien validados que publicaron Partin y colaboradores por primera vez, predicen resultados patológicos como la extensión extracapsular y la invasión de vesículas seminales (Makarov, *et al.*, 2007).

Un nomograma es una representación gráfica de un modelo de regresión. Popularizados por primera vez en urología por Kattan y colaboradores (2003), los nomogramas son opciones a los cuadros de búsqueda (véase la figura 23.5). Para usar un nomograma, a un paciente se le asigna un número de puntos por cada factor de riesgo; luego se suman para arrojar una predicción del resultado (p. ej., supervivencia a 5 años libre de recurrencia bioquímica), por lo general con un margen de error de ± 10%.

Muchos otros nomogramas se han publicado desde entonces, orientados a predecir resultados patológicos, resultados bioquímicos después de la cirugía o radioterapia o resultados a largo plazo como metástasis o mortalidad. Es necesario hacer antes dos advertencias importantes. En primer lugar, un nomograma determinado está desarrollado con base en datos de una cohorte específica de hombres, por lo general tratados en uno o unos cuantos centros académicos en que una pequeña cantidad de cirujanos u oncólogos en radiación muy entrenados tratan a grandes volúmenes de pacientes. Debe tenerse mucho cuidado al calcular riesgos específicos de recurrencia para pacientes tratados en otros entornos por médicos distintos, y lo ideal es que los nomogramas deben validarse de manera formal en un entorno determinado antes de que se usen de manera rutinaria en ese entorno (Greene, 2004).

En segundo lugar, con el *software* computacional es muy fácil calcular al mismo tiempo puntuaciones de múltiples



▲ **Figura 23.5.**

nomogramas, creando la tentación de usar las puntuaciones de éstos para comparar opciones de tratamiento con cirugía o radiación. Los nomogramas no pueden usarse de esta manera: las cohortes de pacientes usadas para desarrollar cada uno son muy distintas, al igual que las definiciones de los resultados reportados. En particular, con pocas excepciones, los nomogramas predicen la probabilidad de recurrencia de PSA después del tratamiento, lo que se define de manera muy diferente después de la radiación que después de la cirugía. Por tanto, los nomogramas pueden ser útiles para dar a un paciente que se somete a un tratamiento específico una idea de los resultados probables, pero no debe guiar las decisiones de tratamiento.

3. Puntuación de CAPRA: debido a estas limitaciones (y al hecho de que es difícil calcular nomogramas para cientos o miles de pacientes en entornos de investigación y que no pueden usarse para identificar de manera consistente cohortes de bajo y alto riesgos), se desarrolló la puntuación del UCSF Prostate Cancer Risk Assessment (CAPRA), orientada a combinar la exactitud de los nomogramas con la facilidad de cálculo de un sistema de agrupación de riesgo (Cooperberg, *et al.*, 2005). Para calcular la puntuación de CAPRA, se asignan puntos con base en el PSA y la puntuación de Gleason, con menores pesos dados a la etapa T, al porcentaje de aspiraciones de biopsias positivas y a la edad del paciente (figura 23.6):

Se agregan puntos para arrojar una puntuación de 0 a 10. En general, cada aumento de 2 puntos en la puntuación (p. ej., de 2 a 4 o de 5 a 7) indica más o menos un aumento al doble del riesgo. Las puntuaciones de CAPRA en el rango de 0 a 2 indican cáncer con riesgo más o menos bajo, los tumores con puntuación CAPRA de 3 a 5 tienen riesgo intermedio, y los de 6 a 10 son de alto riesgo. La puntuación CAPRA se ha validado en gran medida en Estados Unidos y Europa en diversos contextos. Hace poco se encontró que ofrece una mayor exactitud que los instrumentos con los que compite en un estudio de comparación uno a uno (Lugghezani, Eur Urol 2009). Más aún, se ha demostrado que predice metástasis y mortalidad además de resultados bioquímicos, después de cirugía, radioterapia y tratamiento hormonal (Cooperberg, *et al.*, 2009). También se ha publicado hace poco una versión posquirúrgica que incorpora datos patológicos, pero carece aún de validación externa (Cooperberg, *et al.*, Cáncer, 2011).

Variable	Nivel	Puntos	Variable	Nivel	Puntos
PSA	≤6	0	Etapa T	T1/T2	0
	6.1 a 10	1		T3a	1
	10.1 a 20	2			
	20.1 a 30	3	% de aspiraciones biópsicas positivas	<34%	0
	>30	4		≥34%	1
Gleason (primario/ secundario)	1 a 3/1 a 3	0			
	1 a 3/4 a 5	1	Edad	<50	0
	4 a 5/1 a 5	3		≥5	1

▲ **Figura 23.6.**

Es importante tomar nota de que la puntuación CAPRA tiene el objetivo primario de indicar riesgo *relativo* más que absoluto. Por tanto, un tumor con una puntuación CAPRA de 4 tiene un riesgo intermedio de recurrencia o progresión después de cirugía o radiación. Este tumor tiene *más probabilidades* de progresar que uno con puntuación de 2, y *menos probabilidades* que uno con puntuación de 6, sin importar el método o el entorno de tratamiento. El riesgo *específico* (como probabilidad de estar libre de enfermedad a 5 años después del tratamiento), aunque es consistente de manera general entre diferentes cohortes, depende al menos en parte de factores como habilidad y experiencia del cirujano, prácticas de graduación de la patología, etcétera.

Detección y quimioprevención de cáncer de próstata

La detección del cáncer de próstata es un tema de controversia sustancial continua en Estados Unidos y todo el mundo. Algunas organizaciones, como la AUA, suelen apoyar por lo menos el ofrecimiento de pruebas de detección a hombres con buena esperanza de vida (por lo menos 10 años), mientras que otras son neutrales y algunas, como la US Preventive Services Task Force (2008), son más o menos hostiles a las pruebas de detección (Greene, *et al.*, 2009).

El caso para la detección de CaP está apoyado en lo siguiente: la enfermedad es una gran carga en ese país; el PSA mejora la detección de tumores con importancia clínica sin aumentar de manera significativa la detección de tumores sin importancia; la mayor parte de los tumores detectados por PSA son curables; la mortalidad por cáncer de próstata está declinando en regiones donde se realizan pruebas de detección; y se dispone de tratamientos curativos. Si se realiza la prueba de detección, el uso de DRE y PSA sérico, al parecer, es preferible a cualesquiera de las dos usadas de manera individual. Aunque la mayor parte de las guías recomienda que la prueba de detección se realice a la edad de 50 años, algunos han abogado por la aplicación temprana de la prueba, a partir de los 40 años de edad, con base en 1) menos confusión de la evaluación de PSA por BPH en edades tempranas, y 2) el hecho de que una cantidad pequeña pero significativa de hombres ya tienen cáncer de próstata de alto riesgo o avanzado al llegar a los 50 años de edad. Hay un más amplio consenso de que la prueba de detección debe iniciar antes para hombres con factores de riesgo como antecedentes familiares, etnicidad de raza negra, o ambas. Aunque la aplicación de pruebas de detección anuales se recomienda más a menudo en Estados Unidos, algunos consideran que pueden aplicarse pruebas de detección a hombres con muy baja concentración de PSA en suero (p. ej., ≤ 1 ng/ml) por lo menos a intervalos frecuentes (cada 2 o 3 años). La determinación de un intervalo óptimo para la aplicación de pruebas de detección es otro razonamiento para establecer una concentración de PSA de referencia a los 40 años de edad. De manera similar, si la concentración de PSA sigue siendo < 1 ng/ml a la edad de 60 años, entonces la probabilidad de muerte de cáncer de próstata antes de los 85 años de edad cae < 1% (Vickers, *et al.*, BMJ 2010).

En 2009 se reportaron dos estudios de detección aleatorizados, que, si acaso, sólo alimentaron más la controversia alrededor de las pruebas de detección. En el Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial se distribuyó de manera aleatoria a 76 693 hombres en Estados Unidos en grupos de detección anual mediante PSA o cuidado usual. El riesgo de muerte por cáncer de próstata con 7 a 10 años de seguimiento fue muy bajo en hombres a los que se les aplicó la prueba y a los que no se les aplicó, y no difiere de manera significativa entre ellos. Sin embargo, la duración del seguimiento fue demasiado corta como para observar una diferencia dada la naturaleza de evolución larga del cáncer de próstata. Más aún, una proporción muy alta de hombres en el grupo de "control" del estudio en realidad habían recibido pruebas de detección con PSA antes del inicio del estudio, durante éste, o ambos. Por último, la cantidad de biopsias de próstata entre hombres que cruzaron el umbral predefinido de PSA de 4.0 ng/ml fue muy baja. Estas limitaciones redujeron la capacidad de este estudio para probar de manera justa la hipótesis, aunque se acumule un seguimiento más largo en el futuro (Andriole, *et al.*, 2009). A pesar de estas limitaciones, en un análisis reciente de un subconjunto, se encontró una reducción sustancial en la mortalidad específica por cáncer de próstata en hombres sometidos a pruebas de detección sin una comorbilidad importante, mientras que los que tenían una enfermedad comórbida mostraron una tendencia hacia un *incremento* en la mortalidad en el brazo de las pruebas de detección (Crawford, *et al.*, 2011).

El European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) separó de manera aleatoria a 162 387 hombres en siete países para pruebas de detección por PSA a intervalos de 2 o 4 años, con umbrales de biopsia que van de 2.5 a 4.0 ng/ml. Este fue un estudio más grande que PLCO, con seguimiento a más largo plazo y mucho menos contaminación entre pacientes en el grupo de control. En el estudio se demostró que la prueba de detección está relacionada con una reducción relativa de 20% en la mortalidad específica por cáncer de próstata en una mediana de seguimiento de 9 años. En un análisis de seguimiento se encontró que, con ajustes para cumplimiento con la prueba, la reducción en la mortalidad aumentaba a 31%. Las curvas de peligro en el estudio de ERSPC sólo empezaron a divergir casi a los 7 años en el estudio; por tanto, con seguimiento a más largo plazo, el beneficio observado en la prueba de detección tal vez se magnifique (Schroder, 2009). En un subanálisis de pacientes de uno de los centros de estudio del ERSPC con un cumplimiento muy alto y un seguimiento largo (14 años), la reducción de la mortalidad fue de casi 50% (Hugosson, 2010).

El principal argumento contra las pruebas de detección es que muchos cánceres identificados mediante los esfuerzos de detección nunca producirían una enfermedad con significancia clínica en el paciente, si se le deja sin tratar, un fenómeno al que se le denomina sobredetección. Algunos han estimado que entre 29 y 48% de los cánceres detectados mediante un programa agresivo de detección son de este tipo (Draisma, *et al.*, 2003; Etzioni, *et al.*, 2002). Esto resta importancia al consentimiento informado antes de que se aplique la prueba de detección y la necesidad de analizar todas las opciones de tratamiento, incluida la vigilancia activa, en quienes se encontró que tenían la enfermedad. Por supuesto, la sobredetección es, en esencia, un problema en la medida en que lleva a sobretratamiento, que en realidad es un problema amplio en Estados Unidos y muchos otros países (Cooperberg, JCO, 2010). Se espera que las estrategias adaptadas de manera adecuada al riesgo, incluido un mayor uso de vigilancia activa para hombres con tumores de riesgo menor, puedan aminorar la controversia que rodea a la aplicación de pruebas de detección, por lo menos hasta cierta medida.

Quimioprevención

Hay mucho interés en la prevención del cáncer de próstata debido a su elevada prevalencia, su naturaleza de progresión lenta, su largo periodo de latencia y su mortalidad absoluta alta. La intervención terapéutica ideal detendría el avance del tumor durante el periodo de latencia y reduciría la incidencia de enfermedad clínica. El fármaco ideal debe ser no tóxico y de bajo costo, y el paciente ideal sería uno en alto riesgo de desarrollarlo. A la fecha se han identificado varios fármacos quimiopreventivos y se encuentran bajo investigación de laboratorio y clínica.

En el PCPT, 18 882 hombres de 55 años de edad o mayores con DRE normal y concentración de PSA < 3 ng/ml se distribuyeron de manera aleatoria en grupos con placebo o el inhibidor de la 5α-reductasa, finasterida (5 mg/día) (Thompson, *et al.*, 2003). Se detectó cáncer de próstata en 18.4% del grupo de finasterida y 24.4% en el de placebo, para una reducción de 24.8% en prevalencia. Los cánceres de grados 7, 8, 9 o 10 de Gleason fueron más comunes en el grupo de finasterida que en el de placebo (37% en comparación con 22.2%). Este aumento evidente en el riesgo de cánceres de alto grado puede deberse, por varias razones, a los artefactos relacionados sobre todo con la reducción en el tamaño del tejido de la próstata benigna mediante la medicación y con la mejoría resultante en la curva característica de operación del receptor de la biopsia de próstata por la *detección* de cáncer de alto grado (por analogía, es más probable que se encuentre una aguja en un pajar pequeño que en uno grande). Sin embargo, este tema (si la mayor incidencia de cáncer de alto grado es atribuible al sesgo de detección) sigue causando controversia, y la FDA decidió hace poco no sólo declinar una etiqueta expandida para quimioprevención para inhibidores de la 5α-reductasa, sino también agregar una advertencia explícita a las etiquetas relacionadas con el riesgo de cáncer de próstata de alto grado (Theoret, *et al.*, 2011). Los efectos sexuales secundarios fueron más comunes en quienes recibieron finasterida, mientras que los síntomas urinarios fueron más comunes en quienes recibieron placebo.

En otro estudio controlado con placebo, aleatorizado, reportado hace poco (el estudio REDUCE), se encontró una reducción similar de 22.8% en la incidencia de cáncer de próstata entre hombres de 50 a 75 años de edad, con concentraciones de PSA de 2.5 a 10 ng/ml y una biopsia negativa anterior, a quienes se les trató con dutasterida en lugar de placebo. Como en el PCPT, los síntomas urinarios se aminoraron de manera significativa en el grupo de tratamiento, a costa de efectos secundarios sexuales entre algunos participantes (Andriole, *et al.*, 2010).

La administración de quimioprevención de cáncer de próstata con inhibidores de la 5α-reductasa ha sido lenta desde que se reportó por primera vez el PCPT, pero una guía de la AUA y la American Society of Clinical Oncology aconseja que se informe a hombres en riesgo que la quimioprevención es una opción (Kramer, *et al.*, 2009). Se están realizando otros estudios relacionados con la quimioprevención, pero no se ha encontrado aún que otros fármacos sean tan prometedores como la finasterida y la dutasterida. En un estudio negativo notorio (el estudio SELECT), un estudio aleatorizado, controlado con placebo de > 35 000 hombres, el selenio y la vitamina E no mostraron beneficio para la quimioprevención del cáncer de próstata (Lippman, *et al.*, 2009).

Tratamiento

A. Cáncer localizado

1. Consideraciones generales: la forma óptima del tratamiento para todas las etapas de CaP sigue siendo tema de gran debate. Persisten dilemas en el tratamiento de cáncer localizado (T1 y T2), debido a la incertidumbre que rodea a la eficacia relativa de diversas modalidades, incluida RP, radioterapia y vigilancia. En la actualidad, las decisiones de tratamiento se basan en el grado y la etapa del tumor, la expectativa de vida del paciente, la capacidad de cada tratamiento para asegurar la supervivencia libre de enfermedad, su morbilidad relacionada y las preferencias del paciente y el médico. Hasta hace poco, había poca información para estar seguro de que el tratamiento de cáncer en etapa temprana tuviera un impacto importante en la supervivencia general y específica del cáncer. En Escandinavia se realizó un estudio aleatorizado bien conducido de RP en comparación con vigilancia en hombres con cáncer de próstata en etapa temprana por lo general diagnosticado antes de la era de PSA (Bill-Axelson, *et al.*, 2011). Con 13 años de seguimiento, los hombres sometidos a RP tuvieron menos probabilidad de morir de cáncer de próstata (riesgo relativo, 0.62). La ventaja de la cirugía fue más evidente en pacientes de menor edad (< 65 años al momento del diagnóstico).

Se han publicado estudios no aleatorizados controlados en que se comparan tratamientos locales activos (como cirugía y radioterapia). En épocas recientes, en estudios de cohortes no aleatorizados pero con tendencia prospectiva y datos de alta calidad se ha mostrado, después de ajustes extensos de riesgo y varios controles para variable externas, un beneficio consistente en mortalidad de la cirugía en comparación con la radioterapia de haz externo o tratamiento hormonal, y de cualquier tratamiento local (cirugía o radiación) en comparación con el tratamiento hormonal solo (Cooperberg, Cancer, 2010; Zelefsky, 2010). Al parecer, las diferencias son mayores en hombres con tumores de alto riesgo relativo. Se están realizando otros estudios similares. A pesar de las controversias continuas, lo que queda claro es que muchos hombres con tumores de bajo riesgo son candidatos a vigilancia activa; quienes tienen tumores con riesgo bajo a intermedio deben recibir monoterapia local (cirugía o radiación) y quienes tienen tumores de riesgo más elevado suelen necesitar tratamiento multimodal, ya sea por radiación con tratamiento hormonal o cirugía seguida de manera selectiva por radiación, dependiendo de la patología y de resultados anteriores de PSA. Estas estrategias se describen con mayor detalle más adelante.

2. Espera atenta y vigilancia activa: aunque puede ocurrir la progresión de cáncer local, con la espera atenta en caso de cáncer de próstata en etapa inicial, la mortalidad específica de la enfermedad a 10 años es baja, y suele variar entre 4 y 15%. Sin embargo, en el seguimiento adicional de 15 a 20 años, puede verse un aumento sustancial en el riesgo de progresión local y sistémica y muerte por cáncer de próstata (Johansson, Andren, *et al.*, 2004). El riesgo de progresión está relacionado de manera significativa con el grado de cáncer. El riesgo de progresión es bajo en quienes tienen grados 2 a 6 de Gleason (sin patrón 4 o 5), pero aumenta de manera significativa en quienes tienen enfermedad de alto grado, aun entre hombres a quienes se diagnostica a una edad más o menos avanzada (Lu-Yao, 2009). La mayoría de los hombres, en estas series ya reportadas de hombres tratados con vigilancia atenta, tienen tumores palpables y, por tanto, cáncer más grande y más significativo que la mayoría de quienes se detectan en la actualidad mediante PSA sérico. Además, a la mayoría de los hombres no se les dio seguimiento cuidadoso con reevaluación clínica, radiográfica y de laboratorio (PSA) periódica. Por lo general, se les trató con privación de andrógenos, cuando se detectó tumor metastásico sintomático.

Un concepto más moderno de espera atenta recibe el nombre de "**vigilancia activa**". En ésta, a los hombres con cáncer bien caracterizado, en etapa temprana y de bajo grado a intermedio se les da seguimiento muy cuidadoso con evaluaciones seriadas de DRE y PSA, y biopsias de seguimiento guiadas por TRUS para asegurar la estabilidad del tumor. Por lo general, a los cánceres se les trata al primer signo de progresión subclínica (Cooperberg, *et al.*, 2011a, 2011b; Dall'Era, Cancer, 2008; Klotz, 2010). Aunque entre 20 y 41% de los hombres en estos regímenes puede requerir tratamiento a los 3 a 5 años de seguimiento, el tratamiento de la progresión es, al parecer, tan efectivo como lo sería de haberse realizado en el momento del diagnóstico, en la mayoría de los hombres. Tampoco se han definido bien las estrategias de vigilancia óptimas, los puntos extremos para la intervención y los riesgos exactos de la vigilancia. Sin embargo, hay pocas dudas de que dadas las tendencias hacia el diagnóstico de tumores de bajo riesgo, a menudo indolentes, la vigilancia activa sigue usándose poco como estrategia inicial de tratamiento y tal vez juegue un mayor papel en los próximos años.

3. Prostatectomía radical: Hugh Hampton Young realizó en 1904 la primera prostatectomía perineal radical, y Terence Millin describió por primera vez el método retropúbico radical en 1945. Sin embargo, el procedimiento siguió siendo impopular debido a las complicaciones frecuentes de incontinencia e impotencia. El renacimiento de la RP se debe a una mejor comprensión de la anatomía quirúrgica de la pelvis. La descripción de la anatomía del complejo de las venas dorsales y del ápice de la próstata produjo modificaciones en la técnica quirúrgica que llevaron a una reducida pérdida sanguínea durante el procedimiento quirúrgico. Además, los avances en la visualización han hecho posible una disección apical más precisa, lo que permite preservar mejor el esfínter uretral externo y una mejora en la continencia. La descripción del curso de los nervios cavernosos permitió modificaciones adicionales de la técnica quirúrgica (las denominadas técnicas de preservación de nervios) en los casos apropiados, lo que produjo mejor preservación, a largo, plazo de la erección.

La linfoadenectomía, que alguna vez se realizó de manera rutinaria, puede realizarse sólo en quienes presenten un riesgo significativo de metástasis a los ganglios linfáticos. A estos hombres se les puede identificar con el uso de cuadros de probabilidades y nomogramas, como ya se describió. Antes, sólo se realizaban disecciones de ganglios limitados que abarcaban la fosa del obturador. Sin embargo, mediante los resultados de disecciones extendidas se demostró que más de la mitad de las metástasis a ganglios linfáticos se encontraban fuera de esta región. Por tanto, se aconseja una disección más extensa y meticulosa. Algunos tienen la idea de que esto no sólo tiene valor diagnóstico sino que también puede tener impacto terapéutico en quienes tienen metástasis ganglionar limitada (Allaf, *et al.*, 2004; Bader, *et al.*, 2003).

Se ha obtenido una considerable experiencia en épocas recientes con el uso de un método laparoscópico para RP. Este puede realizarse mediante un método extra o transperitoneal. El advenimiento del robot quirúrgico DaVinci ha transformado la prostatectomía laparoscópica y se ha adoptado con rapidez en Estados Unidos. El laparoscopio reduce de manera sustancial la pérdida de sangre, acorta el tiempo general de recuperación y, en algunas series, reduce el tiempo de hospitalización. Sin embargo, sigue quedando poco claro si la cirugía laparoscópica asistida o no por robot produce mejores o peores resultados en cuanto del control del cáncer, la preservación de la continencia y de la función eréctil (Ficcara, Eur Urol, 2009). No se han realizado estudios aleatorizados, y aun los datos de cohortes comparativas de alta calidad siguen siendo muy escasos, aunque esta situación está empezando a cambiar de manera gradual. La mejor evidencia a la fecha sugiere que los resultados después de la cirugía asistida por robots son tal vez comparables con (y por cierto no son peores que) los obtenidos con el método abierto (Barocas, 2010). Sin embargo, el robot y el equipo desechable relacionado son costosos, de modo que las relaciones entre costo y beneficio siguen quedando poco claras. Sin embargo, debe observarse que, a diferencia de algunas otras tecnologías novedosas en el tratamiento del cáncer de próstata, Medicare y otros proveedores de servicios sanitarios no ofrecen reembolso adicional para cirugía asistida por robot. En la mayor parte de los casos, los hospitales absorben estos costos.

El pronóstico de pacientes tratado con RP se correlaciona con el grado y la etapa patológicos de la muestra, y por la respuesta de PSA. El PSA debe caer a concentraciones indetectables después de 6 semanas del procedimiento quirúrgico, en la mayor parte de los casos. Las metástasis distantes se presentan en casi 85% de los pacientes con ganglios linfáticos positivos; a algunos hombres con afectación ganglionar micrometastásica limitada se les puede curar mediante RP y linfoadenectomía, pero a todos los hombres con afectación ganglionar debe ofrecérseles tratamiento de privación de andrógenos adyuvante. Un porcentaje elevado de pacientes con afectación de vesículas seminales en la RP, y una proporción más pequeña de quienes tienen extensión extracapsular, están destinados de igual manera a falla distante. Hay varios nomogramas y otros sistemas de puntuación para ayudar a determinar el pronóstico después de la cirugía, similares a los analizados antes para la evaluación de riesgo antes del tratamiento (Cooperberg, *et al.*, Cáncer, 2011; Stephenson, *et al.*, 2005).

Los pacientes con cáncer confinado a órganos tienen una supervivencia a 10 años libre de cáncer de 70 a 85% en varias series. Quienes tienen extensión extracapsular focal muestran 85 y 75% de supervivencia libre de cáncer a 5 y 10 años, respectivamente. Los pacientes con extensión extracapsular más extensa muestran 70 y 40% de supervivencia libre de cáncer a 5 y 10 años, respectivamente. Los tumores de alto grado (suma > 7 de Gleason) tienen un riesgo más elevado de progresión que los de bajo grado. La supervivencia a 10 años libre de cáncer en pacientes con tumores que suman de 2 a 6 en el puntaje de Gleason es de más de 70%; para una suma de 7, 50%; y para una > 8, 15%. El impacto de los márgenes positivos sigue causando controversia, y puede relacionarse con la extensión, ubicación y grado de tumor en el margen. La privación de andrógenos neoadyuvantes, estudiada por varios investigadores, reduce el riesgo de márgenes quirúrgicos positivos, pero, al parecer, no tiene impacto en la supervivencia libre de recidiva bioquímica.

El tratamiento de pacientes con características patológicas adversas (márgenes quirúrgicos positivos, extensión extracapsular, invasión de vesículas seminales, o una combinación de ellas) en la RP sigue causando controversia. En un estudio multicéntrico grande patrocinado por el Southwest Oncology Group se encontró una reducción relativa de casi 30% de mortalidad específica por metástasis y cáncer, con seguimiento a 12 años para quienes recibieron radioterapia adyuvante, en comparación con los que sólo fueron observados. Sin embargo, si todos los hombres con estas características recibieran radiación adyuvante, muchos serían sobretratados. El problema es que de los hombres en el grupo de control, menos de una tercera parte recibieron radiación, aun después de la recidiva de PSA, y la radiación se dio en una etapa tardía en estos casos (Thompson, *et al.*, 2009). Mediante estudios retrospectivos se ha demostrado que la administración de radiación de último recurso en concentraciones más o menos bajas de PSA produce mejores resultados, con estratificación hacia abajo en PSA de 0.5 ng/ml. Lo que se desconoce es si hay un beneficio con la verdadera radiación *adyuvante* (es decir, la radiación administrada a un hombre con patología adversa pero PSA indetectable) en comparación con la de *último recurso temprano* (aplazamiento entre quienes tienen PSA indetectables pero administración de radiación al primer signo de una elevación del PSA identificada con un estudio ultrasensible, como PSA > 0.01 pero < 0.1 ng/ml). Evidencia más o menos buen apoyo la radiación de último recurso temprana más que tardía; es decir, tratamiento a la concentración de PSA más baja detectable (Stephenson, 2007).

La morbilidad relacionada con RP puede ser significativa y está relacionada en parte con la experiencia del cirujano. Las complicaciones inmediatas durante el procedimiento quirúrgico son pérdida de sangre y lesiones rectal y ureteral. La pérdida de sangre es más común con el método retropúbico que con el perineal, porque en el primero, debe dividirse el complejo venoso dorsal. Como ya se indicó, los métodos laparoscópicos reducen esta hemorragia. La lesión rectal es rara con el método retropúbico y más común con el perineal, pero por lo general puede repararse de inmediato sin secuelas a largo plazo. La lesión ureteral es rara con cualquier técnica. Los métodos laparoscópicos conllevan riesgos adicionales de acceso laparoscópico e insuflación, además de riesgos relacionados con el acceso transperitoneal cuando se usa este método.

Las complicaciones preoperatorias son trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, formación de linfoceles e infección de lesiones. Entre las complicaciones tardías se encuentran incontinencia e impotencia. Los índices reportados de incontinencia varían en gran medida, dependiendo de las series, la manera en que se define y se reporta la continencia, durante cuánto tiempo se evalúa ésta después de la cirugía y otros factores. Edad, longitud uretral y experiencia del cirujano son predictores de recuperación de la continencia. El regreso a ésta después de la cirugía puede ser gradual: muchos hombres recuperan la continencia 2 o 3 meses después, pero la recuperación puede tardar hasta un año. La mayor parte de las series académicas reportan índices de continencia a largo plazo de 80 a 95%; los índices de estudios en población abierta son menores.

La preservación de la potencia varía como una función de la edad, de la función sexual previa a la cirugía y de la preservación de uno o ambos haces neurovasculares. Sin embargo, el procedimiento de preservación de nervios debe usarse de manera selectiva, porque la extensión extracapsular puede ser un dato común en pacientes en quienes se presume CaP localizado. Si hay extensión extracapsular, la preservación del haz neurovascular puede aumentar la probabilidad de que el tumor recurra. Sin embargo, también debe observarse que la preservación de nervios no es una decisión binaria: el nervio cavernoso no es una estructura única y bien definida, sino una red de pequeñas fibras nerviosas que corren entre las capas de la fascia que rodean a la próstata. A cada lado, estos tejidos pueden preservarse por completo, de manera parcial, o extirparse por completo dependiendo de los datos previos a la cirugía. Al igual que la continencia, los índices reportados de preservación de la potencia varían mucho (de 40 a 82% en hombres menores de 60 años cuando se preservan ambos nervios, y cae de 20 a 60% cuando sólo se preserva un nervio). En el caso de hombres entre los 60 y 69 años de edad, índices comparables son de 25 a 75% con preservación bilateral del nervio y 10 a 50% con preservación unilateral. Al igual que con la continencia, estas cifras se derivan sobre todo de series académicas y es posible que no se alcancen en todas las prácticas. La recuperación de la función sexual suele ocurrir de 6 a 24 meses después de la cirugía. La potencia puede mejorar con el uso temprano de inhibidores de PDE-5 y otros métodos más agresivos de "rehabilitación peneana". (Consúltese el capítulo 38 para conocer más información relacionada con la impotencia.)

4. Radioterapia: tratamiento con haz externo: las técnicas tradicionales de radioterapia (XRT) de haz externo permiten la aplicación segura de 6 500 a 7 000 cGy a la próstata. Las técnicas estándar de XRT dependen de marcas de referencia óseas para definir los bordes del tratamiento o de un solo corte de CT para definir el volumen de destino. Estás técnicas estándar de XRT suelen requerir el uso de campos cuadrados o rectangulares abiertos con bloqueo mínimo, o sin éste, y están caracterizadas por el uso de campos pequeños con intensidad aumentada. A menudo estas técnicas de XRT no logran proporcionar la cobertura adecuada del volumen de destino hasta 20 a 41% de pacientes con CaP irradiado.

Las mejoras en la imagenología y la planeación del uso de tratamientos novedosos (radioterapia conformal tridimensional [3DCRT] y radioterapia modulada por la intensidad [IMRT]) permiten dirigir, conformar o modelar el volumen de radiación de manera más cercana a la próstata, y el uso de dosis más elevadas sin exceder la tolerancia de los tejidos normales circundantes. Esta radioterapia ha llevado a reducciones importantes en la toxicidad aguda y tardía de la radioterapia y a mejor control del tumor en comparación con la radioterapia de dosis convencionales. Al parecer, las dosis ≥ 72 cGy llevan a mejores resultados bioquímicos, en comparación con dosis menores. Las variaciones cotidianas en la posición del paciente o la próstata pueden requerir el uso de una CT en línea cada día, una ecografía transabdominal y la inserción de un globo endorrectal o imagenología de marcadores fiduciarios radioopacos colocados antes del tratamiento. La irradiación de toda la pelvis, incluidos los ganglios linfáticos regionales, sobre todo cuando se combina con privación de andrógenos, ha demostrado mejores resultados en quienes tienen cáncer de próstata con riesgo intermedio a elevado, aunque no todos los oncólogos que administran radiación están de acuerdo con estos datos.

Además del uso de la escalada de la dosis y el mejor enfoque del tumor, varios investigadores han encontrado que los resultados de la radioterapia pueden mejorar con el uso de privación neoadyuvante, concurrente y adyuvante de andrógenos. Sobre la base de cuantiosos estudios aleatorizados, la privación de andrógenos mejora el resultado de la radiación en quienes tienen tumor de riesgo intermedio o elevado. El uso de privación de andrógenos a corto plazo (3 a 4 meses) neoadyuvante y concurrente se recomienda para quienes tienen tumores con riesgo intermedio, mientras que quienes tienen tumores con riesgo elevado deben recibir privación de andrógenos neoadyuvante, concurrente y adyuvante a largo plazo (24 meses) (Bolla, *et al.*, 2002; Horwitz, *et al.*, 2008; Roach, 2003).

Al igual que con RP, los hombres que reciben radiación pueden experimentar efectos secundarios, sobre todo relacionados con las funciones urinaria, intestinal y sexual. La mayor parte de estos efectos secundarios tienen una extensión limitada. Aunque es más probable que los hombres sometidos a cirugía sufran incontinencia, hay más probabilidades de que los hombres sujetos a radiación experimenten síntomas de micción obstruida o irritante, o intestinales (polaquiuria, tenesmo vesical, diarrea, hematuria, rectorragia y tenesmo intestinal). Aunque el impacto de la cirugía sobre la función sexual ocurre en una etapa temprana y puede mejorar con el tiempo, el impacto de la radiación sobre la función sexual tal vez no se vea durante 18 a 24 meses. Los efectos secundarios sexuales pueden exacerbarse con el uso concurrente de privación de andrógenos, sobre todo si se emplea a largo plazo (Wu, *et al.*, 2008). Riesgos a largo plazo, como estenosis uretral, fístula rectourinaria y cistitis por radiación, son poco comunes pero su tratamiento puede plantear desafíos. Hay una duplicación del riesgo de cáncer rectal y vesical a partir de 10 años después de la irradiación de la próstata, aunque los riesgos absolutos de estos tumores poco comunes siguen siendo bajos (Bhojani, *et al.*, 2010).

Métodos novedosos son la radiación estereotáctica (como CyberKnife) y la de haz de protones. Al igual que con la cirugía asistida por robot, estas tecnologías se comercializan con fuerza en algunas áreas pero aún no se ha demostrado que ofrezcan algún beneficio claro para el control de cáncer o la preservación de la calidad de vida. Sin embargo, a diferencia de la cirugía asistida por robot, en que los hospitales absorben el costo de la tecnología, los costos de las modalidades novedosas de radiación (incluida IMRT) son cargados a quienes pagan el tratamiento, y suelen ser mucho más elevados que los relacionados con la cirugía o la braquirradioterapia.

Se remite a los lectores al capítulo 25 para que conozcan un análisis más detallado de la radioterapia en CaP.

5. Radioterapia: braquirradioterapia: se ha dado un resurgimiento en el interés por la braquirradioterapia debido a los desarrollos tecnológicos que han posibilitado la colocación de semillas radiactivas bajo guía de TRUS. Antes se usaban técnicas de colocación de semillas a mano alzada; sin embargo, se observaban índices de falla muy elevados y la técnica se abandonó casi por completo. En la actualidad, con el uso de *software* computacional, se puede planear la administración de una dosis precisa de radioterapia mediante guía de TRUS. Los implantes pueden ser permanentes (iodo 125 o paladio 103), cuando se colocan las semillas en la próstata y la dosis de radiación se administra con el tiempo, o temporales, cuando se cargan en sondas huecas y las semillas (iridio 192) y las sondas se retiran después de un corto periodo de hospitalización y exposición a la radiación. Los implantes permanentes tienen una velocidad de administración de dosis más baja, pero una dosis total más elevada en comparación con los implantes temporales que tienen una velocidad de administración de dosis más elevada, pero que entregan una dosis total más baja. La radiación de haz externo puede aplicarse a quienes tienen cánceres con riesgo intermedio y elevado, que reciben braquirradioterapia permanente, y se aplica de manera rutinaria a la mayoría de quienes se someten a braquirradioterapia temporal o de velocidad de administración de dosis elevada. Algunos médicos están determinando si se puede tratar a hombres con tumores de bajo riesgo de manera efectiva con braquirradioterapia con velocidad de administración de dosis alta sola, sin el uso de radiación de haz externo neoadyuvante o adyuvante.

En oposición a la radiación de haz externo, la privación de andrógenos no mejora, al parecer, los resultados en hombres con cáncer intermedio a los que se trata con braquirradioterapia. La privación de andrógenos suele usarse para reducir la próstata antes de la braquirradioterapia para facilitar la colocación de la semilla, aunque esto se hace a costa de efectos secundarios adicionales (Potters, *et al.*, 2001). Hombres con cáncer de alto riesgo que eligen la braquirradioterapia reciben radiación con haz externo y privación de andrógenos adyuvante como se describió para quienes reciben tratamiento tan sólo con técnicas de haz.

Se sugiere a los lectores que consulten el capítulo 25 para conocer un análisis más detallado de la braquirradioterapia en CaP.

6. Criocirugía: se ha dado un resurgimiento del interés en la criocirugía como tratamiento para CaP localizado en los últimos años. Esto se debe a un mayor interés en formas de tratamiento menos invasoras para CaP localizado, además de varias innovaciones técnicas recientes, incluidas técnicas percutáneas mejoradas, experiencia en TRUS, mejoras en la criotecnología y mejor comprensión de la criobiología.

La próstata se congela con el uso de un dispositivo crioquirúrgico de sondas múltiples. Varias sondas huecas se colocan por vía percutánea bajo guía de TRUS. La mayoría de los cirujanos realizan de manera rutinaria dos ciclos de congelamiento y descongelamiento en todos los pacientes, y si la bola de hielo no se extiende de manera adecuada al ápice de la próstata, se tira de las criosondas hacia el ápice y se realizan ciclos adicionales de congelamiento y descongelamiento. La temperatura en el borde de la bola de hielo es de 0 a −2°C, mientras que la destrucción celular real requiere −25 a −50°C. Por tanto, la destrucción real del tejido ocurre unos cuantos milímetros dentro de la orilla de la bola de hielo y no puede monitorearse con precisión mediante ecografía. El doble congelamiento crea un área de destrucción de tejido más grande y, en teoría, acerca las orillas de la bola de hielo y de la zona de destrucción. Un dispositivo de calentamiento intrauretral reduce al máximo el congelamiento uretral y la subsecuente formación de escamas, con lo que se reduce al máximo el riesgo de síntomas urinarios graves, retención de orina, o ambos.

Con modernos sistemas de crioablación (de tercera generación), complicaciones graves como fístulas rectouretrales son muchos menos comunes que antes. Sin embargo, la disfunción eréctil es muy común después de crioterapia, más que después de cirugía o radioterapia con preservación de nervios, y la crioterapia no se ha adoptado de manera amplia para tratamiento primario. Sin embargo, suele ser efectiva en hombres con cáncer con recurrencia o persistencia local confirmado mediante biopsia después de la radiación.

7. Tratamiento focal: el cáncer de próstata tiende a ser infiltrante; en él, las glándulas cancerosas se entremezclan con normales, y suele ser multifocal. Por tanto, el tratamiento focal (atención sólo al tumor mientras se preserva la próstata normal y las estructuras circundantes) es más desafiante en el caso de tumores que crecen como lesiones discretas. Varias modalidades se encuentran bajo investigación para este fin, incluidos crioterapia limitada, ecografía enfocada de alta intensidad (HIFU), tratamiento láser intersticial y otros. Estos métodos plantean varios desafíos, el principal de ellos es que PSA no es un indicador confiable del estado del cáncer después de la ablación focal, de modo que suelen indicarse biopsias repetidas después del tratamiento. Al final de cuentas, la adopción extendida del tratamiento focal espera validación, hasta que mejores modalidades de imagenología que se encuentran en desarrollo identifiquen (y, de manera ideal, gradúen) lesiones prostáticas con mayor exactitud.

B. Cáncer recurrente

1. Revisión general: una cantidad sustancial de hombres a los que se les trata con cirugía o radiación por presunto cáncer de próstata localizado tienen una recidiva con base en la evidencia de una concentración de PSA en suero detectable o creciente, respectivamente. Aunque a un PSA en suero que se detecta de manera persistente después de cirugía se le considera una falla, aún se debate sobre lo que constituye una falla bioquímica después de la radiación. Según un recuento, se han propuesto 152 definiciones diferentes: 53 después de cirugía y 99 después de radioterapia. La AUA respalda la definición quirúrgica común de PSA ≥ 0.2 ng/ml con un valor confirmatorio de > 0.2 ng/ml (Cookson, 2007). La American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) adoptó la definición de tres aumentos consecutivos en el PSA sérico por arriba del nadir. Sin embargo, esto se ha modificado desde entonces para mejorar su especificidad al definir falla como una elevación de por lo menos 2 ng/ml superior al nivel del nadir. Debe reconocerse que estas definiciones no tienen el objetivo de plantear comparaciones (ni pueden permitirlas) entre pacientes de cirugía y radiación, porque la definición quirúrgica identifica la recurrencia casi cinco años antes que la definición de radiación (Nielsen, *et al.*, 2008). La falla bioquímica puede tener una historia natural variable después de cualquier tipo de tratamiento inicial y puede significar cáncer localizado, cáncer sistémico o una combinación de los dos. Después de cualesquiera de estas formas de tratamiento, un intervalo para falla de PSA < 3 a 6 años y un PSADT postratamiento < 3 meses coloca a un hombre en mayor riesgo de metástasis y posterior mortalidad específica por cáncer de próstata.

2. Después de prostatectomía radical: la probabilidad de recurrencia después de RP está relacionada con el grado del cáncer, la etapa patológica y el alcance de la extensión extracapsular. La recurrencia de cáncer es más común en quienes tienen márgenes quirúrgicos positivos, extensión extracapsular establecida, invasión de las vesículas seminales y cáncer de alto grado. En el caso de los pacientes en quienes una concentración detectable de PSA se desarrolla después de RP, el sitio de recurrencia (local en comparación con distante) puede establecerse con una certidumbre razonable con base en el intervalo entre la cirugía y la concentración detectable de PSA, PSADT, y el uso selectivo de estudios de imagenología. Por supuesto, la probabilidad de mortalidad específica por cáncer de próstata después de recurrencia de PSA luego de rangos de RP va de 1 a 99%, dependiendo de la puntuación de Gleason, el tiempo para recurrencia y PSADT (Freedland, *et al.*, 2005). A los pacientes en bajo riesgo (como largo intervalo para recurrencia, cinética de PSA lenta), quienes tienen expectativas de vida limitadas, o ambas, puede observárseles; quienes tienen recurrencia local sospechada (sobre todo en el entorno de márgenes positivos) pueden lograr beneficios de una radioterapia de último recurso, y quienes tienen cáncer distante probable o documentado deben recibir tratamiento sistémico con privación de andrógenos.

3. Después de la radioterapia: una concentración creciente de PSA después de radioterapia definitiva indica recurrencia de cáncer. En el caso de quienes se sometieron a radiación y experimentan falla bioquímica, como se definió antes, el sitio de recurrencia puede identificarse empleando cinética de PSA, tiempo para la falla, como ya se indicó, biopsias de próstata y uso selectivo de imagenología. Hasta una tercera parte de los

Cuadro 23.4. Transporte de ablación androgénica para cáncer de próstata.

Nivel	Fármaco	Vía de la dosis	Dosis (mg)	Frecuencia
Hipófisis	Dietilstilbestrol	Oral	1 a 3	Diario
	Goserelina	Subcutánea	10.8	Cada 3 meses
	Goserelina	Subcutánea	3.6	Cada mes
	Leuprolida	Intramuscular	22.5 a 30	Cada 3 a 4 meses
	Leuprolida	Intramuscular	7.5	Cada mes
	Histrelina	Subcutánea	50	Anual
	Triptorelina	Intramuscular	11.25 a 22.5	Cada 3 a 6 meses
	Degarelix	Intramuscular	80	Cada mes
Suprarrenal	Ketoconazol	Oral	400	Diario
	Aminoglutetimida	Oral	250	Cuatro veces al día
	Abiraterona	Oral	1000	Diario
Testículo	Orquiectomía			
Células prostáticas	Bicalutamida	Oral	50	Diario
	Flutamida	Oral	250	Tres veces al día
	Nilutamida	Oral	150	Diario

pacientes experimenta un "rebote de PSA" después de la radiación (sobre todo en caso de braquirradioterapia), que está definido por aumento en el PSA en suero seguido por declinación. Estos pacientes no se encuentran en mayor riesgo de recurrencia de cáncer y debe demorarse la repetición de la biopsia de próstata. A la mayoría de los pacientes con falla de la radioterapia, sin importar el sitio de la recurrencia, en la actualidad se les trata con privación de andrógenos. Quienes tienen recurrencia local documentada pueden ser candidatos para prostatectomía de último recurso, criocirugía, o radiación adicional. Sin embargo, la morbilidad puede ser alta con estas formas de tratamiento, al igual que la recidiva posterior.

C. Metástasis

1. Tratamiento endocrino inicial: debido a que la muerte por CaP es casi siempre resultado de una falla en el control de las metástasis, una gran cantidad de las investigaciones se ha concentrado en esfuerzos para mejorar el control del cáncer distante. Se sabe bien que la mayor parte de los carcinomas prostáticos son dependientes de hormonas y que la gran mayoría de los hombres con CaP metastásico responden al principio a varias formas de privación de andrógenos. La testosterona, el principal andrógeno en circulación, es producida por las células de Leydig en los testículos (95%), y una cantidad más pequeña se produce mediante conversión periférica de otros esteroides. La testosterona libre entra en las células de la próstata y se le convierte en dihidrotestosterona (DHT), el principal andrógeno intracelular. DHT se fija a proteínas receptoras citoplásmicas y el complejo se mueve a los núcleos celulares, donde modula la transcripción. La privación de andrógenos puede inducirse en varios niveles a lo largo del eje hipofisario-gonadal empleando diversos métodos o fármacos (cuadro 23.4).

El uso de una clase de fármacos (agonistas de LHRH) ha permitido la inducción de la privación de andrógenos sin orquiectomía o administración de dietilestilbestrol. La FDA ha aprobado cuatro agonistas de LHRH para el tratamiento de cáncer de próstata: acetato de goserelina, pamoato de triptorelina, acetato de histrelina y acetato de leuprolida. Pueden administrarse mediante inyección mensual o como preparaciones tipo depósito que duran de 3 a 6 meses. También está disponible un implante subcutáneo que libera acetato de leuprolida a una velocidad constante por un año. Un antagonista de LHRH de segunda generación (degarelix) quedó disponible en épocas recientes. Los antagonistas de LHRH evitan el fenómeno de "llamarada" relacionado con los agonistas de LHRH, en que las concentraciones de testosterona sérica aumentan antes de caer. Este incremento puede causar síntomas en quienes tienen cáncer avanzado. En la actualidad, la administración de agonistas de LHRH es la forma más común de bloqueo androgénico primario usado en Estados Unidos. La orquiectomía, una vez común, se realiza con mucho menos frecuencia en la actualidad. Como agonistas de LHRH, los estrógenos logran la castración mediante inhibición de la retroalimentación del eje hipotalámico-hipofisario y, tal vez, mediante un efecto citotóxico directo. Aunque efectivo, su uso está limitado debido al aumento en el riesgo de efectos cardiovasculares negativos. Las preparaciones transdérmicas están bajo investigación.

Debido a su rápido inicio de acción, el ketoconazol debe considerarse en pacientes con cáncer de próstata avanzado que se presenta con compresión de médula espinal o coagulación intravascular diseminada. Aunque la testosterona es el principal andrógeno en circulación, la glándula suprarrenal secreta los andrógenos dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona y androstenediona. También se ha identificado que las células del cáncer de próstata sintetizan andrógenos de manera directa en el entorno del tratamiento con agonistas de LHRH, por lo que escapan a la castración a través de las vías autocrinas. El ketoconazol y el novedoso fármaco abiraterona inhiben la biosíntesis de andrógenos en todo el cuerpo: en los testículos y las glándulas suprarrenales y dentro de las células tumorales (De Bono, *et al.*, 2011).

Algunos investigadores creen que la supresión de los andrógenos testiculares y suprarrenales (bloqueo combinado de andrógenos) permite una mejor respuesta inicial y más prolongada en comparación con los métodos que inhiben la producción sólo de los andrógenos testiculares. El bloqueo completo de andrógenos puede lograrse mediante la combinación de un antagonista del receptor de andrógenos (flutamida, bicalutamida o nilutamida) con el uso de un agonista de LHRH u orquiectomía. Cuando los pacientes con cáncer de próstata metastásico están estratificados en relación con la extensión de la enfermedad y el estado de funcionamiento, esos pacientes con enfermedad limitada y un buen estado de funcionamiento que son tratados con bloqueo combinado de andrógenos (un agonista de LHRH y un fármaco antiandrogénico) al parecer sobreviven más que los tratados con un agonista de LHRH solo (Crawford, *et al.*, 1989). Sin embargo, en otro estudio que compara el uso de un antiandrogénico con y sin una orquiectomía no se logró evidenciar una diferencia en la supervivencia entre los dos grupos (Eisenberger, *et al.*, 1998). Un metaanálisis de monoterapia y bloqueo completo de andrógenos para el tratamiento de hombres con carcinoma prostático avanzado sugirió que podría haber una pequeña ventaja para la supervivencia en el bloqueo completo de andrógenos. Esta ventaja debe ponderarse contra un mayor riesgo de efectos secundarios y costo entre quienes se someten al tratamiento combinado (Samson, 2002), a menudo por varios años.

Los estudios continuos están estudiando el uso de privación intermitente de andrógenos para determinar si esto podría producir una demora en la aparición del estado refractario a hormonas. El tratamiento intermitente, en comparación con el continuo, puede estar relacionado con una mejoría en la calidad de vida a medida que las concentraciones de testosterona sérica pueden normalizarse durante periodos sin tratamiento. La monoterapia de dosis elevadas de antiandrogénicos (bicalutamida, 150 mg/día) es una opción a la castración en pacientes con enfermedad con avance local o metastásica que están interesados en mantener la libido y la función eréctil. En quienes tienen cáncer con avance local, no se ha mostrado una diferencia significativa en la supervivencia general entre monoterapia con bicalutamida y castración. Sin embargo, en quienes tienen enfermedad metastásica, la castración está relacionada con una mejor supervivencia, y la monoterapia antiandrogénica no se usa con frecuencia en Estados Unidos.

La oportunidad del tratamiento endocrino inicial en CaP ha sido un área de gran debate durante muchos años. Datos de los Veterans Administration Cooperative Studies de la década de 1960 no muestran una ventaja clara para la supervivencia de la intervención temprana con el tratamiento por ablación androgénica en pacientes con CaP avanzado. Sin embargo, un estudio aleatorizado del Medical Research Council en que se comparó el tratamiento endocrino temprano con el demorado en pacientes con CaP avanzado mostró mayor supervivencia, además de menores índices de complicación (compresión de la médula espinal, obstrucción uretérica, obstrucción de la salida de la vejiga y fracturas patológicas) en pacientes con tratamiento endocrino temprano (Medical Research Council, 1997).

En pacientes sometidos a RP y en quienes se ha encontrado afectación microscópica de los ganglios linfáticos, el tratamiento endocrino temprano también ha producido una ventaja para la supervivencia (Messing, *et al.*, 2006). La mayoría estaría de acuerdo con que la privación de andrógenos debe instituirse en todos los afectados por metástasis, sea sintomática o no. Además, puede haber una ventaja para el tratamiento temprano en quienes carecen de evidencia radiográfica de cáncer, pero que recaen después del tratamiento inicial y se encuentra que tienen PSADT rápida porque estos pacientes están en gran riesgo de desarrollar metástasis temprana y morir de ésta. La privación de andrógenos no carece de efectos secundarios, incluidos bochornos, anemia, pérdida de la libido y la función sexual, reducción de la densidad mineral de los huesos, aumento de peso y grasa corporal, y cambios cognitivos. Además, se han reportado aumentos en colesterol total, lipoproteínas de baja y alta densidad, y triglicéridos séricos. A los hombres sometidos a privación de andrógenos se les debe vigilar en busca de estos efectos secundarios a medida que el tratamiento para la mayoría de ellos está disponible. Muchos hombres diagnosticados con cáncer de próstata sufren de baja densidad mineral ósea, que puede exacerbarse con tratamiento de privación de andrógenos. Muchos fármacos pueden evitar la pérdida ósea generalizada y localizada, incluidos suplementos de calcio y vitamina D y, si es significativa, bifosfonatos. La anemia suele ser leve, pero puede tratársele con eritropoyetina recombinante. Aunque hay varios tratamientos para hombres con bochornos problemáticos, el acetato de medroxiprogesterona (300 a 400 mg IM al mes) es un tratamiento efectivo con efectos secundarios limitados.

En última instancia, la mayor parte de los cánceres de próstata se adaptan para sobrevivir sin andrógenos, y en ese momento se les denomina "refractarios a hormonas" o "resistentes a la castración". El armamento disponible para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado en este estado de salud está evolucionando con mucha rapidez. En resumen, las intervenciones ahora disponibles son las siguientes, entre otras:

- Cese del tratamiento antiandrogénico si el paciente ha estado bajo bloqueo de andrógenos combinados.
- Tratamiento hormonal secundario orientado a la vía de la biosíntesis de andrógenos (ketoconazol, abiraterona).
- Inmunoterapia mediante la administración de células dendríticas antólogas preparadas para reconocimiento de fosfatasa ácida prostática (sipuleucel-T).

- Tratamiento con anticuerpos del ligando de activador del receptor de NFκB (RANK) para hacer más lento el desarrollo y la progresión de la metástasis ósea (denosumab).
- Quimioterapia con taxano (docetaxel, cabazitaxel). Otros fármacos que se encuentran en la etapa final de desarrollo son MDV3100, un antiandrogénico novedoso, y XL184, un inhibidor de la multidadrosina cinasa. Todos estos fármacos tienen mecanismos de acción que no se superponen, y no hay una razón *a priori* por la que un paciente individual no podría recibir todos ellos. Sin embargo, no existen datos para guiar la secuenciación óptima de estas estrategias. Más aún, los costos de tratamientos nuevos se acumulan con mucha rapidez, y hay una clara necesidad de mucha mejor personalización de tratamiento con base en biomarcadores y otros predictores de respuesta en desarrollo.

Se recomienda a los lectores que consulten el capítulo 19 para conocer un análisis detallado sobre el tratamiento para cáncer de próstata refractario a hormonas.

BIBLIOGRAFÍA

Anatomía de la próstata

McNeal JE*et al.*: Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma: Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol 1988; 12(12):897-906.

Hiperplasia prostática benigna

Ahyai SA *et al.*: Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. Eur Urol 2010; 58:384.

Alan R *et al.*: Serum steroid and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of incident benign prostatic hyperplasia: Results from the prostate cancer prevention trial. Am J Epidemiol 2008; 168(12):1416-1424.

Andriole G *et al.*: The effects of 5alpha-reductase inhibitors on the natural history, detection and grading of prostate cancer: Current state of knowledge. J Urol 2005; 174(6):2098-3104.

Bent S *et al.*: Saw Palmetto for benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2006; 354:557.

Boyle P *et al.*: Updated meta-analysis of clinical trials of *Serenoa repens* extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2004; 93(6):751-756.

Bryant MD *et al.*: Multimedia version of a standard medical questionnaire improves patient understanding across all literacy levels. J Urol 2009; 182:1120.

Elzayat EA *et al.*: Holmium laser enucleation of the prostate: A size-independent new "gold standard". Urology 2005;66(5, Suppl): 108-113.

Feifer AH *et al.*: Analytical accuracy and reliability of commonly used nutritional supplements in prostate disease. J Urol 2002; 168:150. PMID 12050511.

Gail S *et al.*: The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. Steroids 2008; 73(3):233-244.

Gravas S *et al.*: Critical review of lasers in benign prostatic hyperplasia (BPH). BJU Int 2011; 107:1030.

Hoffman RM *et al.*: Transurethral microwave thermotherapy vs transurethral resection for treating benign prostatic hyperplasia: A systematic review. BJU Int 2004; 94(7):1031-1036.

Lepor H *et al.*: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. N Engl J Med 1996; 335(8): 533-539.

McConnell JD *et al.*: Benign prostatic hyperplasia: Diagnosis and treatment. Agency for Health Care Policy and Research. Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin 1994; 8:1-17.

McConnell JD *et al.*: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. N Engl J Med 1998; 338(9):557-563.

McConnell JD *et al.*: The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349(25):2387-2398.

Roehrborn CG *et al.*: Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: Results of 4-year studies. BJU Int 2005; 96 (4):572-577.

Roehrborn CG , Schwinn DA : Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. J Urol 2004; 171(3):1029-1035.

Sutherland DE *et al.*: Robot-assisted simple prostatectomy for severe benign prostatic hyperplasia. J Endourol 2011; 25(4):641.

Wei JT *et al.*: Urologic diseases in America project: Benign prostatic hyperplasia. J Urol 2008; 173:1256.

Wilt TA *et al.*: *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2009; 2:CD001423.

Cáncer de próstata

Epidemiología y guías

Barqawi AB *et al.*: Observed effect of age and body mass index on total and complexed PSA: Analysis from a national screening program. Urology 2005; 65(4):708-712.

Chan JM *et al.*: The relative impact and future burden of prostate cancer in the United States. J Urol 2004; 172(5, Pt 2):S13–S16; discussion S17.

Cooperberg MR *et al.*: Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. J Clin Oncol 2010; 28(7):1117.

Cox B *et al.*: Vasectomy and risk of prostate cancer. JAMA 2002; 287(23):3110-3115.

Jemal A *et al.*: Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60: 277.

Penson DF , Chan JM: Urologic diseases in America project: Prostate cancer. J Urol 2007; 177:2020.

Thompson IM *et al.*: Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol 2007; 177:2106.

Genética, biopatología y patología

Baillargeon J *et al.*: The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. Cancer, 2005; 103(5):1092-1095.

Chan JM *et al.*: Role of diet in prostate cancer development and progression. J Clin Oncol 2005; 23(32):8152-8160.

Chang BL *et al.*: Two-locus genome-wide linkage scan for prostate cancer susceptibility genes with an interaction effect. Hum Genet 2005:1-9.

Chung LW *et al.*: Molecular insights into prostate cancer progression: The missing link of tumor microenvironment. J Urol 2005; 173(1):10-20.

Cuzick J *et al.*: Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: A retrospective study. Lancet Oncol 2011; 12:245.

Dong JT: Prevalent mutations in prostate cancer. J Cell Biochem 2006; 97(3):433-447.

Hughes C *et al.*: Molecular pathology of prostate cancer. J Clin Pathol 2005; 58(7):673-684.

Jiang Z *et al.*: Discovery and clinical application of a novel prostate cancer marker: Alpha-methylacyl CoA racemase (P504S). Am J Clin Pathol 2004; 122(2):275-289.

Lichtenstein P *et al.*: Environmental and heritable factors in the causation of cancer: Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med 2000; 343(2):78-85.

Moore CK *et al.*: Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. J Urol 2005; 173(1):70-72.

Mucci LA *et al.*: Testing a multigene signature of prostate cancer death in the Swedish Watchful Waiting Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17:1682.

Narod SA *et al.*: Fusion in the ETS gene family and prostate cancer. Br J Cancer 2008; 99:847-851.

Nelson WG *et al.*: The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. J Urol 2004; 172(5, Pt 2):S6–S11; discussion S11-S12.

Paris PL *et al.*: A group of genome-based biomarkers that add to a Kattan nomogram for predicting progression in men with high-risk prostate cancer. Clin Cancer Res 2010; 16:195.

Penney KL *et al.*: mRNA expression signature of Gleason grade predicts lethal prostate cancer. J Clin Oncol 2011; 29:2391.

Rubin MA *et al.*: Decreased alpha-methylacyl CoA racemase expression in localized prostate cancer is associated with an increased rate of biochemical recurrence and cancer-specific death. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005:14(6):1424-1432.

Schalken JA *et al.*: Molecular prostate cancer pathology: Current issues and achievements. Scand J Urol Nephrol Suppl 2005; 216:82-93.

Sreekumar A *et al.*: Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. Nature 2009; 457:910.

Taplin ME *et al.*: Prognostic significance of plasma chromogranin a levels in patients with hormone-refractory prostate cancer treated in Cancer and Leukemia Group B 9480 study. Urology 2005; 66(2):386-391.

Tomlins SA *et al.*: Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. Science 2005; 310 (5748):644-648.

Varambally S *et al.*: Integrative genomic and proteomic analysis of prostate cancer reveals signatures of metastatic progression. Cancer Cell 2005; 8(5):393-406.

Wang X *et al.*: Autoantibody signatures in prostate cancer. N Engl J Med 2005; 353(12):1224-1235.

Detección, quimioprevención y biopsia

Andriole GL *et al.*: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009; 360(13):1310-1319.

Andriole GL *et al.*: Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med 2010; 362(13):1192-1202.

Carroll PR *et al.*: Serum prostate-specific antigen for the early detection of prostate cancer: Always, never, or only sometimes? J Clin Oncol 2011; 29:345.

Crawford ED *et al.*: Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. Clin Oncol 2011; 29(4): 355-361.

Draisma G *et al.*: Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: Importance of methods and context. J Natl Cancer Inst 2009; 101:374-383.

Greene KL *et al.*: Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. J Urol 2009; 182(5):2232-2241.

Harris RE *et al.*: Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: A critical review of non-selective COX-2 blockade (review). Oncol Rep 2005; 13(4): 559-583.

Hugosson J *et al.*: Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol 2010; 11(8):725-732.

Jones JS *et al.*: Saturation biopsy with periprostatic block can be performed in the office. J Urol 2002; 168:2108.

Kramer BS *et al.*: Use of 5-α-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 clinical practice guideline. J Clin Oncol 2009; 27:1502-1516.

Lippman SM *et al.*: Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA 2009; 301:39.

Nelson WG : Agents in development for prostate cancer prevention. Expert Opin Investig Drugs 2004; 13(12):1541-1554.

Parnes HL *et al.*: Prevention of hormone-related cancers: Prostate cancer. J Clin Oncol 2005; 23(2):368-377.

Schröder FH *et al.*: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009; 360(13):1320-1328.

Theoret MR *et al.*: The Risks and Benefits of 5α-Reductase Inhibitors for Prostate-Cancer Prevention. N Engl J Med 2011; 365(2): 97-99.

Thompson IM *et al.*: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003; 349(3):215-224.

Thompson IM *et al.*: Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med 2004; 350(22):2239-2246.

Unger JM *et al.*: Estimated impact of the Prostate Cancer Prevention Trial on population mortality. Cancer 2005; 103(7):1375-1380.

U.S. Preventive Services Task Force: Screening for prostate cancer. Ann Intern Med 2008; 149:185-191.

Vickers AJ *et al.*: Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: Case-control study. BMJ 2010; 341:c4521.

Marcadores tumorales séricos

Banez LL *et al.*: Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. JAMA 2007; 298: 2275.

Catalona WJ *et al.*: Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. JAMA 1998; 279(19):1542-1547.

Catalona WJ *et al.*: Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen. J Urol 2004; 171(6, Pt 1):2239-2244.

Catalona WJ *et al.*: A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. J Urol 2011; 185:1650.

Cooney KA *et al.*: Age-specific distribution of serum prostate-specific antigen in a community-based study of African-American men. Urology 2001; 57(1):91-96.

D'Amico AV *et al.*: Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med 2004; 351(2):125-135.

D'Amico AV *et al.*: Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. J Urol 2004; 172(5, Pt 2):S42–S46; discussion S46-S47.

Djavan B *et al.*: Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: Results of the prospective multicenter European trial. Urology 2002; 60(4, Suppl 1):4-9.

Eggener SE *et al.*: Predictors of subsequent prostate cancer in men with a prostate specific antigen of 2.6 to 4.0 ng/ml and an initially negative biopsy. J Urol 2005; 174(2):500-504.

Etzioni R *et al.*: Prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer: Do combination tests improve detection? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(10):1640-1645.

Groskopf J *et al.*: APTIMA PCA3 molecular urine test: Development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. Clin Chem 2006; 52:1089.

Haese A *et al.*: Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. Eur Urol 2008; 54:1081.

Hessels D *et al.*: Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. Clin Cancer Res 2007; 13:5103.

Lein M *et al.*: A multicenter clinical trial on the use of (-5, -7) pro prostate specific antigen. J Urol 2005; 174(6):2150-2153.

Mikolajczyk SD *et al.*: Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. Clin Chem 2004; 50(6):1017-1025.

Oesterling JE *et al.*: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA 1993; 270(7):860-864.

Pan CC *et al.*: The association between presentation PSA and race in two sequential time periods in prostate cancer patients seen at a university hospital and its community affiliates. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57(5):1292-1296.

Patel DA *et al.*: Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2005; 23(25):6157-6162.

Paul B *et al.*: Detection of prostate cancer with a blood-based assay for early prostate cancer antigen. Cancer Res 2005; 65(10): 4097-5100.

Roddam AW *et al.*: Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2–10 ng/ml: Systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2005; 48(3):386–399; discussion 398-399.

Tewari A *et al.*: Racial differences in serum prostate-specific antigen (PSA) doubling time, histopathological variables and long-term PSA recurrence between African-American and white American men undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. BJU Int 2005; 96(1):29-33.

Thompson IM *et al.*: Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. JAMA 2005; 294(1):66-70.

Vickers AJ *et al.*: Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: An independent replication. J Clin Oncol 2010; 28:2493.

Vickers AJ *et al.*: An empirical evaluation of guidelines on prostate-specific antigen velocity in prostate cancer detection. J Natl Cancer Inst 2011; 103:462.

Estadificación y evaluación de riesgo

Cooperberg MR *et al.*: The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: A straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. J Urol 2005; 173(6):1938-1942.

Cooperberg MR: Prostate cancer risk assessment: choosing the sharpest tool in the shed. Cancer 2008; 113(11):3062-3066.

Cooperberg MR *et al.*: Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis. J Natl Cancer Inst 2009; 101(12):878-887.

D'Amico AV *et al.*: Biochemical outcomes after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280:969.

Lughezzani G *et al.*: Head-to-head comparison of the three most commonly used preoperative models for prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy. Eur Urol 2010; 57:562.

Makarov DV *et al.*: Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. Urology 2007; 69:1095.

Porten SP *et al.*: The independent value of tumour volume in a contemporary cohort of men treated with radical prostatectomy for clinically localized disease. BJU Int 105:472, 2010.

Reese AC *et al.*: Inaccuracies in assignment of clinical stage for localized prostate cancer. Cancer 117:283, 2011.

Shariat SF *et al.*: An updated catalog of prostate cancer predictive tools. Cancer 2008; 113:3075-3099.

Zhou P *et al.*: Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. J Clin Oncol 2005; 23(28):6992-6998.

Imagenología

Afnan J *et al.*: Update on prostate imaging. Urol Clin North Am 2010; 37:23.

Bander NH : Technology insight: monoclonal antibody imaging of prostate cancer. Nat Clin Pract Urol 2006; 3:216.

Halpern EJ *et al.*: Prostate: High-frequency Doppler US imaging for cancer detection. Radiology 2002; 225(1):71-77.

Harisinghani MG *et al.*: Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med 2003; 348(25):2491-2499.

Kizu H *et al.*: Fusion of SPECT and multidetector CT images for accurate localization of pelvic sentinel lymph nodes in prostate cancer patients. J Nucl Med Technol 2005; 33(2):78-82.

Mahdavi SS *et al.*: Evaluation of visualization of the prostate gland in vibro-elastography images. Med Image Anal 2011; 15(4):589-600.

Palvolgi R *et al.*: Bone scan overuse in staging of prostate cancer: An analysis of a Veterans Affairs Cohort. Urology 2011; 77:1330-1337.

Ponsky LE *et al.*: Evaluation of preoperative ProstaScint scans in the prediction of nodal disease. Prostate Cancer Prostatic Dis 2002; 5(2):132-135.

Sanna V *et al.*: Development of polymeric microbubbles targeted to prostate-specific membrane antigen as prototype of novel ultrasound contrast agents. Mol Pharm 2011; 8(3):748-757.

Thomas CT *et al.*: Indium-111-capromab pendetide radioimmunoscintigraphy and prognosis for durable biochemical response to salvage radiation therapy in men after failed prostatectomy. J Clin Oncol 2003; 21(9):1715-1721.

Verma S *et al.*: Prostate MRI and 3D MR spectroscopy: how we do it. Am J Roentgenol 2010; 194(6):1414-1426.

Biopsia de próstata

Epstein JI *et al.*: Utility of saturation biopsy to predict insignificant cancer at radical prostatectomy. Urology 2005; 66(2):356-360.

Karakiewicz PI *et al.*: Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. J Urol 2005; 173(6):1930-1934.

Lange D *et al.*: Bacterial sepsis after prostate biopsy–A new perspective. Urology 2009; 74:1200.

Obek C *et al.*: Comparison of 3 different methods of anesthesia before transrectal prostate biopsy: A prospective randomized trial. J Urol 2004; 172(2):502-505.

Pelzer AE *et al.*: Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project. Eur Urol 2005; 48(6):916–921; discussion 921.

Pinkstaff DM *et al.*: Systematic transperineal ultrasound-guided template biopsy of the prostate: Three-year experience. Urology 2005; 65(4):735-739.

Presti JC Jr *et al.*: The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: Results of a prospective clinical trial. J Urol 2000; 163(1):163-166; discussion 166-167.

Rabets JC *et al.*: Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. J Urol 2004; 172(1):94-97.

Remzi M *et al.*: The Vienna nomogram: Validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. J Urol 2005;174(4, Pt 1):1256-1260; discussion 1260-1261; author reply 1261.

Sheikh M *et al.*: Patients' tolerance and early complications of transrectal sonographically guided prostate biopsy: Prospective study of 300 patients. J Clin Ultrasound 2005; 33(9):452-456.

Prostatectomía radical

Allaf ME *et al.*: Anatomical extent of lymph node dissection: Impact on men with clinically localized prostate cancer. J Urol 2004; 172(5, Pt 1):1840-1844.

Bader P *et al.*: Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? J Urol 2003; 169(3):849-854.

Barocas DA *et al.*: Robotic assisted laparoscopic prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer: Comparison of short-term biochemical recurrence-free survival. J Urol 2010; 183:990.

Bhatta-Dhar N *et al.*: No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer. Urology 2004; 63(3):528-531.

Bill-Axelson A *et al.*: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364:1708-1717.

Bolla M *et al.*: Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 2005; 366(9485):572-578.

Cooperberg MR *et al.*: Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. Cancer 2010; 116:5226.

Cooperberg MR *et al.*: The CAPRA-S score: A straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. Cancer 2011; 117(22):5039-5046.

Dotan ZA *et al.*: Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2005; 23(9):1962-1968.

Ficarra V *et al.*: Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: A systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol 2009 55:1037-1063.

Guillonneau B *et al.*: Laparoscopic radical prostatectomy: Oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute. J Urol 2003; 169(4):1261-1266.

Karakiewicz PI *et al.*: Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: Multi-institutional assessment of 5831 patients. Urology 2005; 66(6):1245-1250.

Lunacek A *et al.*: Anatomical radical retropubic prostatectomy: "Curtain dissection" of the neurovascular bundle. BJU Int 2005; 95(9):1226-1231.

Messing EM *et al.*: Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol 2006; 7:472-479.

Patel DA *et al.*: Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2005; 23(25):6157-6162.

Rogers CG *et al.*: Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. Cancer 2004; 101(11): 2549-2556.

Stephenson AJ *et al.*: Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2005; 23(28):7005-7012.

Stephenson AJ *et al.*: Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2007; 25:2035.

Stephenson AJ *et al.*: Prostate cancer–specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol 2009; 27:4300.

Swindle P *et al.*: Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 2005; 174(3):903-907.

Thompson IM *et al.*: Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: Long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol 2009; 181:956.

Zelefsky MJ *et al.*: Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: A comparison of clinical cohorts Adjusted for case mix. J Clin Oncol 2010; 28:1508.

Radiación

Ashman JB *et al.*: Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63(3):765-771.

Ataman F *et al.*: Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: Analysis of the EORTC trial 22863. Eur J Cancer 2004; 40(11):1674-1681.

Bhojani N *et al.*: The rate of secondary malignancies after radical prostatectomy versus external beam radiation therapy for localized prostate cancer: A population-based study on 17,845 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(2):342-348.

Bolla M *et al.*: Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase III randomised trial. Lancet 2002; 360(9327):103-106.

Buyyounouski MK *et al.*: Defining biochemical failure after radiotherapy with and without androgen deprivation for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63(5):1455-1462.

Ciezki JP *et al.*: A retrospective comparison of androgen deprivation (AD) vs. no AD among low-risk and intermediate-risk prostate cancer patients treated with brachytherapy, external beam radiotherapy, or radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60(5):1347-1350.

D'Amico AV *et al.*: 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: A randomized controlled trial. JAMA 2004; 292(7):821-827.

Hanks GE *et al.*: Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. J Clin Oncol 2003; 21(21):3972-3978.

Horwitz EM *et al.*: Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: A phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2008; 26:2497-2504.

Konski A *et al.*: Is proton beam therapy cost effective in the treatment of adenocarcinoma of the prostate. J Clin Oncol 2007; 25:3603.

Lawton CA *et al.*: Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: Updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. J Clin Oncol 2005; 23(4):800-807.

Lee CT *et al.*: Comparison of treatment volumes and techniques in prostate cancer radiation therapy. Am J Clin Oncol 2005; 28(6):618-625.

Merrick GS *et al.*: Impact of supplemental external beam radiotherapy and/or androgen deprivation therapy on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61(1):32-43.

Potters L *et al.*: Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50:1235.

Roach M III *et al.*: Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. J Clin Oncol 2003; 21(10):1904-1911.

Vargas CE *et al.*: Lack of benefit of pelvic radiation in prostate cancer patients with a high risk of positive pelvic lymph nodes treated with high-dose radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63(5):1474-1482.

Zietman AL *et al.*: Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: A randomized controlled trial. JAMA 2005; 294(10):1233-1239.

Zietman AL *et al.*: PSA bounces after neoadjuvant androgen deprivation and external beam radiation: Impact on definitions of failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62(3):714-718.

Vigilancia activa

Albertsen PC *et al.*: Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. J Clin Oncol 2011; 29:1335.

Cooperberg MR *et al.*: Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. J Clin Oncol 2011a; 29:228-234.

Cooperberg MR *et al.*: Active surveillance for prostate cancer: Progress and promise. J Clin Oncol 2011b; 29(27):3669-3676. Review.

Harlan SR *et al.*: Time trends and characteristics of men choosing watchful waiting for initial treatment of localized prostate cancer: Results from CapSure. J Urol 2003; 170(5):1804-1807.

Hayes JH *et al.*: Active surveillance compared with initial treatment for men with low-risk prostate cancer: A decision analysis. JAMA 2010; 304(21):2373-2380.

Kattan MW *et al.*: Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. J Urol 2003; 170(5):1792-1797.

Klotz L *et al.*: Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. J Clin Oncol 2009; 28:126-131.

Lu-Yao GL *et al.*: Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. JAMA 2009; 302(11):1202-1209.

Porten S *et al.*: Changes in prostate cancer grade on serial biopsy in men undergoing active surveillance. J Clin Oncol 2011; 29:795-800.

Ross AE *et al.*: Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. J Clin Oncol 2010; 28:2810.

Tosoian JJ *et al.*: Active surveillance program for prostate cancer: An update of the Johns Hopkins experience. J Clin Oncol 2011; 29:2185.

Crioterapia e HIFU

Colombel M, Gelet A: Principles and results of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2004; 7(4):289-294.

Donnelly BJ *et al.*: Role of transrectal ultrasound guided salvage cryosurgery for recurrent prostate carcinoma after radiotherapy. Prostate Cancer Prostatic Dis 2005; 8(3):235-242.

Onik G: The male lumpectomy: Rationale for a cancer targeted approach for prostate cryoablation. A review. Technol Cancer Res Treat 2004; 3(4):365-370.

Shinohara K : Prostate cancer: Cryotherapy. Urol Clin North Am 2003; 30(4):725-736, viii.

Calidad de vida

Miller DC *et al.*: Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: Health-related quality-of-life changes after radical prostatectomy, external radiation, and brachytherapy. J Clin Oncol 2005; 23(12):2772-2780.

Pardo Y *et al.*: Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. J Clin Oncol 2010; 28:4687.

Sanda MG *et al.*: Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. N Engl J Med 2008; 358:1250-1261.

Sonn GA *et al.*: Differing perceptions of quality of life in patients with prostate cancer and their doctors. J Urol 2009; 182:2296.

Speight JL *et al.*: Longitudinal assessment of changes in sexual function and bother in patients treated with external beam radiotherapy or brachytherapy, with and without neoadjuvant androgen ablation: Data from CapSure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60(4):1066-1075.

Steineck G *et al.*: Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. N Engl J Med 2002; 347(11):790-796.

Wei JT *et al.*: Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. J Clin Oncol 2002; 20:557-566.

Wu AK *et al.*: Health related quality of life in patients treated with multimodal therapy for prostate cancer. J Urol 2008; 180:2415.

Recidiva y privación de andrógenos

Chaudhary UB *et al.*: Secondary hormonal manipulations in the management of advanced prostate cancer. Can J Urol 2005;12(3): 2666-2676.

Chen CD *et al.*: Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. Nat Med 2004; 10(1):33-39.

Cookson MS: Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: The American Urological Association prostate guidelines for localized prostate cancer update panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. J Urol 2007; 177:540.

Crawford ED *et al.*: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med 1989; 321(7): 419-424.

De La Taille A *et al.*: Intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer. BJU Int 2003; 91(1):18-22.

Eisenberger MA *et al.*: Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1998; 339(15): 1036-1042.

Freedland SJ *et al.*: Risk of prostate cancer–specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 2005; 294:433-439.

Kumar RJ *et al.*: Preventing and treating the complications of hormone therapy. Curr Urol Rep 2005; 6(3):217-223.

Lee AK, D'Amico AV: Utility of prostate-specific antigen kinetics in addition to clinical factors in the selection of patients for salvage local therapy. J Clin Oncol 2005; 23(32):8192-8197.

Moul JW *et al.*: Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol 2004; 171(3):1141-1147.

Nielsen ME *et al.*: Is it possible to compare PSA recurrence-free survival after surgery and radiotherapy using revised ASTRO Criterion—"Nadir+2"? Urology 2008; 72:389.

Schroder FH *et al.*: Early versus delayed endocrine treatment of pN1–3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: Results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846—A phase III study. J Urol 2004; 172(3):923-927.

Studer UE *et al.*: Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: Results of the randomized trial SAKK 08/88. J Clin Oncol 2004; 22(20):4109-4118.

Tratamiento secundario y quimioterapia

Beltran H *et al.*: New therapies for castration-resistant prostate cancer: Efficacy and safety. Eur Urol 2011; 60(2):279-290.

D'Amico AV *et al.*: Surrogate end point for prostate cancer specific mortality in patients with nonmetastatic hormone refractory prostate cancer. J Urol 2005; 173(5):1572-1576.

De Bono JS *et al.*: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364(21):1995-2005.

Fizazi K *et al.*: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. Lancet 2011; 377:813.

Goodin S *et al.*: Effect of docetaxel in patients with hormone-dependent prostate-specific antigen progression after local therapy for prostate cancer. J Clin Oncol 2005; 23(15):3352-3357.

Kantoff PW *et al.*: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010:363:411.

Rozhansky F *et al.*: Prostate-specific antigen velocity and survival for patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. Cancer 2005; 106(1):63-67.

Tannock IF *et al.*: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351(15): 1502-1512.

24

Tumores genitales

Joseph C. Presti, Jr., MD

TUMORES DE LOS TESTÍCULOS

TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS DE LOS TESTÍCULOS

Epidemiología y factores de riesgo

Los tumores malignos de los testículos son raros; se diagnostican casi nueve nuevos casos por cada 100 000 hombres reportados en Estados Unidos cada año. De todos los tumores testiculares, 90 a 95% son de células germinativas (seminoma y no seminoma), mientras que el resto son neoplasmas no germinativos (células de Leydig, de Sertoli, gonadoblastoma). La probabilidad de por vida de desarrollar cáncer testicular es de 0.2% para un hombre blanco en Estados Unidos. La supervivencia de pacientes con cáncer testicular ha mejorado de manera impresionante en años recientes, lo que refleja el desarrollo y refinamiento de la quimioterapia de combinación efectiva. De los 8 480 nuevos casos de cáncer testicular en Estados Unidos en 2010, sólo se esperaban 350 muertes.

La incidencia de cáncer testicular muestra marcada variación entre diferentes naciones, razas y clases socioeconómicas. Los países escandinavos reportan hasta 6.7 nuevos casos por cada 100 000 hombres al año; Japón reporta 0.8 por 100 000 hombres. En Estados Unidos, la incidencia de cáncer testicular en afroamericanos es de casi una cuarta parte de la que se presenta en caucásicos. Dentro de una raza determinada, los individuos de clase socioeconómica más elevada tienen casi el doble de incidencia que los de clases más bajas.

El cáncer testicular es un poco más común en el lado derecho que en el izquierdo, lo que tiene un paralelo con la mayor incidencia de criptorquidia en el lado derecho. De los tumores testiculares primarios, 1 a 2% son bilaterales y casi 50% de esos tumores se presentan en hombres con antecedentes de criptorquidia unilateral o bilateral. Los tumores bilaterales primarios de los testículos pueden presentarse de manera sincrónica o asincrónica, pero tienden a ser del mismo tipo histológico. El seminoma es el tumor de células germinativas más común en tumores testiculares *primarios* bilaterales, mientras que el linfoma maligno es el tumor bilateral más común de los testículos.

Aunque la causa de cáncer testicular es desconocida, se han relacionado factores congénitos y adquiridos con el desarrollo de tumores. La relación más fuerte ha sido con el testículo criptorquídico. De 7 a 10% de los tumores testiculares se desarrollan en pacientes que tienen antecedentes de criptorquidia; el seminoma es la forma más común del tumor en esos casos. Sin embargo, 5 a 10% de los tumores testiculares ocurren en el testículo contralateral, por lo general descendido. El riesgo relativo de cáncer es más elevado en los testículos intraabdominales (1 en 20) y es menor de manera significativa para los inguinales (1 en 80). La colocación del testículo criptorquídico en el escroto (orquidopexia) reduce el riesgo de cáncer si se realiza antes de los 13 años de edad (Pettersson, *et al.*, 2007).

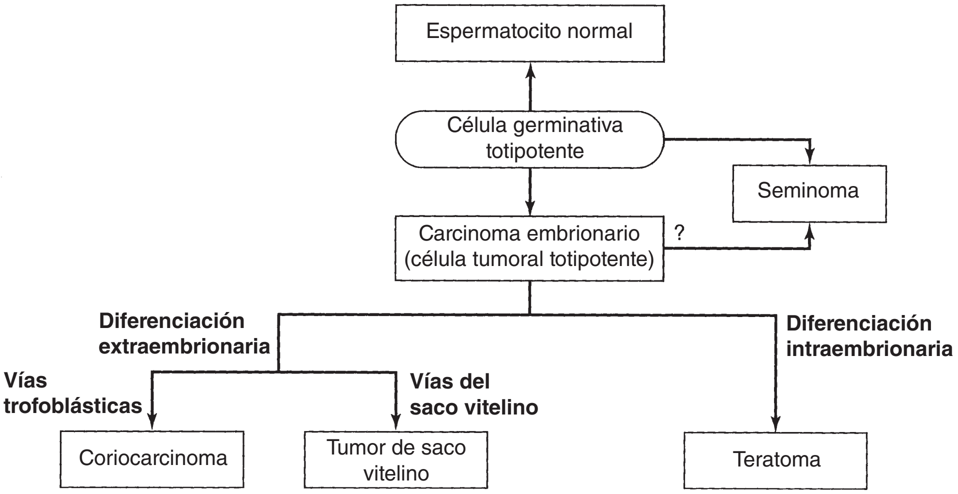
La administración exógena de estrógenos a la madre durante el embarazo se ha relacionado con mayor riesgo relativo de tumores testiculares en el feto, y va de 2.8 a 5.3 sobre la incidencia esperada. Otros factores adquiridos, como traumatismo y atrofia testicular relacionada con infección, se han vinculado con tumores testiculares; sin embargo, no se ha establecido una relación causal.

Clasificación

Se han propuesto cuantiosos sistemas de clasificación para tumores de células germinativas de los testículos. La clasificación por tipo histológico ha probado ser la más útil en relación con el tratamiento. Las dos principales divisiones son seminoma y tumores de células germinativas no seminomatosas (NSGCT), que incluyen tumores embrionarios, teratoma, coriocarcinoma y tumores mixtos.

Hipótesis tumorigénica para el desarrollo de tumores de células germinativas

Durante el desarrollo embrionario, las células germinativas totipotentes pueden descender por vías de diferenciación normales y volverse espermatocitos. Sin embargo, si estas células germinativas totipotentes viajan por vías de desarrollo anormales, se desarrollan seminomas o carcinomas embrionarios (tumores de células totipotentes). Si se somete a las células embrionarias a mayor diferenciación a lo largo de las vías


Espermatocito normal
Célula germinativa totipotente
Seminoma
Carcinoma embrionario (célula tumoral totipotente)
?
Diferenciación extraembrionaria
Diferenciación intraembrionaria
Vías trofoblásticas
Vías del saco vitelino
Coriocarcinoma
Tumor de saco vitelino
Teratoma

▲ **Figura 24.1.** Modelo tumorigénico de tumores de células germinativas de los testículos.

intraembrionarias, se producen teratomas. Si las células embrionarias experimentan diferenciación adicional a lo largo de las vías extraembrionarias, se forman coriocarcinomas o tumores del saco vitelino (figura 24.1). Este modelo ayuda a explicar por qué patrones histológicos específicos de tumores testiculares producen ciertos marcadores tumorales. Obsérvese que los tumores del saco vitelino producen alfa-fetoproteína (AFP) de la misma manera en que el saco vitelino produce AFP en el desarrollo normal. De igual manera, el coriocarcinoma produce coriogonadotropina humana (hCG), del mismo modo que la placenta normal produce hCG.

▶ Patología

A. Seminomas (35%)

Se han descrito tres subtipos histológicos de seminomas puros. Sin embargo, etapa por etapa, no hay significancia pronóstica para cualesquiera de estos subtipos. El seminoma clásico representa 85% de todos los seminomas y es más común entre los 30 y 40 años de edad. En el aspecto macroscópico, se observan nódulos grises unidos. Bajo el microscopio, se observan hojas de un solo tono de células grandes con citoplasma claro y núcleos con tinción densa. Es notorio que los elementos sincitiotrofoblásticos se vean en 10 a 15% de los casos, una incidencia que corresponde de manera aproximada a la de producción de hCG en seminomas.

El anaplásico representa 5 a 10% de todos los seminomas. Su diagnóstico requiere la presencia de tres o más mitosis por campo de gran aumento, y las células muestran un grado más elevado de pleomorfismo nuclear que los tipos clásicos. El seminoma anaplásico tiende a presentarse en una etapa más elevada que la variedad clásica. Sin embargo, cuando la etapa se toma en consideración, este subtipo no conlleva peor pronóstico.

El espermatocítico representa 5 a 10% de todos los seminomas. Bajo el microscopio, las células tienen tamaños diferentes y se caracterizan por citoplasma con tinción densa y núcleos redondos que contienen cromatina condensada. Más de la mitad de los pacientes con seminoma espermatocítico son mayores de 50 años.

B. Carcinoma de células embrionarias (20%)

Dos variantes de carcinoma de células embrionarias son comunes: el tipo adulto y el tipo infantil o tumor de saco vitelino (también denominado tumor de seno endodérmico). La estructura histológica de la variante adulta muestra marcado pleomorfismo y bordes celulares indistintos. Las figuras mitóticas y las células gigantes son comunes. Las células pueden organizarse en hojas, cordones, glándulas o estructuras papilares. La hemorragia extensa y la necrosis se pueden observar sin microscopio.

La variante infantil, o tumor de saco vitelino, es el tumor testicular más común de lactantes y niños. Cuando se ven en adultos, suele ser de tipos histológicos mezclados, que tal vez sean responsables de la producción de AFP en esos tumores. Bajo el microscopio, las células muestran citoplasma vacuolado secundario a depósito de grasa y glucógeno y están organizadas en una red laxa de grandes espacios quísticos intercalados. Suelen verse cuerpos embrioides, que tienen el aspecto de embriones de 1 a 2 semanas de edad que constan de una cavidad rodeada por sincitio y citotrofoblastos.

C. Teratomas (5%)

Pueden verse en niños y en adultos. Contienen más de una capa de células germinativas en varias etapas de maduración y diferenciación. En el aspecto macroscópico, cada tumor es lobulado y contiene quistes de tamaño variable llenos con material gelatinoso o mucinoso. El teratoma maduro puede tener elementos que parecen estructuras benignas derivadas de ectodermo, mesodermo y endodermo, mientras que el teratoma inmaduro consta de tejido primitivo indiferenciado. En contraste con su contraparte ovárica, el teratoma maduro de los testículos no alcanza el mismo grado de diferenciación que el teratoma de los ovarios. Bajo el microscopio, el ectodermo puede estar representado por epitelio pavimentoso o tejido neural; el endodermo puede estarlo por tejido intestinal, pancreático o respiratorio; y el mesodermo por músculo liso o estriado, cartílago o hueso.

D. Coriocarcinomas (menos de 1%)

Los coriocarcinomas puros son raros. Las lesiones tienden a ser pequeñas dentro de los testículos y suelen mostrar hemorragia central bajo la inspección macroscópica. Bajo el microscopio, deben observarse sincitio y citotrofoblastos. Los elementos sincitiales suelen ser células grandes, con varios núcleos con citoplasma vacuolado, eosinofílico; los núcleos son grandes, hipercromáticos e irregulares. Los citotrofoblastos son células uniformes con bordes celulares definidos, citoplasma claro y un solo núcleo.

En el aspecto clínico, los coriocarcinomas se comportan de manera agresiva, caracterizada por diseminación hematógena temprana. Lo paradójico es que pequeñas lesiones intratesticulares pueden relacionarse con enfermedad metastásica extendida.

E. Tipos celulares combinados (40%)

Dentro de la categoría de tipos de células combinadas, la mayoría (hasta 25% de todos los tumores testiculares) la integran los teratocarcinomas, que son una combinación de teratoma y carcinoma de células embrionarias. Hasta 6% de todos los tumores testiculares son del tipo de células combinadas, y el seminoma es uno de los componentes. El tratamiento para estas mezclas de seminoma y NSGCT es similar al de NSGCT solo.

F. Carcinoma *in situ*

En una serie de 250 pacientes con cáncer testicular unilateral, Berthelsen y colaboradores (1982) encontraron la presencia de carcinoma *in situ* (CIS) en 13 (5.2%) de los testículos contralaterales. Esto es casi el doble de la incidencia general de cáncer testicular bilateral. La presencia de atrofia contralateral o microlitiasis ultrasonográfica en varones con tumores testiculares debe indicar una biopsia contralateral. Si se diagnostica, CIS suele tratarse por medio de trastorno de radiación con haz externo.

Patrones de dispersión metastásica

Con la excepción del coriocarcinoma, que muestra dispersión hematógena temprana, los tumores de células germinativas de los testículos suelen dispersarse de manera linfática por pasos. Los ganglios linfáticos de los testículos se extienden de T1 a L4, pero están concentrados en el nivel del hilio renal, por su origen embrionario común con el riñón. El sitio de aterrizaje primario para el testículo derecho es el área interaortocava, en el nivel del hilio renal derecho. La dispersión por pasos, en orden, es a los ganglios linfáticos de las áreas precava, preaórtica, paracava, ilíaca derecha primitiva e ilíaca derecha externa. El sitio principal de aterrizaje para el testículo izquierdo es el área paraaórtica, en el nivel del hilio renal izquierdo. La dispersión por pasos, en orden, es a los ganglios linfáticos de las áreas preaórtica, ilíaca primitiva izquierda e ilíaca izquierda interna. En ausencia de enfermedad en el lado izquierdo, nunca se ha identificado metástasis cruzada al lado derecho. Sin embargo, las metástasis cruzadas de derecha a izquierda son comunes. Estas observaciones han producido disecciones quirúrgicas modificadas para preservar la eyaculación en pacientes seleccionados (consúltese la sección “Tratamiento”).

Ciertos factores pueden alterar el drenaje primario del neoplasma de un testículo. La invasión del epidídimo o el cordón espermático puede permitir la dispersión a los ganglios linfáticos ilíacos externos distales y obturadores. La violación escrotal o la invasión de la túnica albugínea puede producir metástasis inguinal. Aunque el retroperitoneo representa el sitio de afectación más común en la formación de metástasis, es posible que se vea metástasis a vísceras en cáncer avanzado. Los sitios afectados, por frecuencia decreciente, son pulmón, hígado, encéfalo, huesos, riñón, glándulas suprarrenales, tubo gastrointestinal y bazo. Como ya se mencionó, el coriocarcinoma es la excepción a la regla y se caracteriza por diseminación hematógena temprana, sobre todo al pulmón. El coriocarcinoma también tiene predilección por sitios inusuales de metástasis como el bazo.

Estadificación clínica

Se han propuesto muchos sistemas de estadificación clínica para el cáncer testicular. Sin embargo, casi todas son variaciones del sistema original propuesto por Boden y Gibb (1951). En este sistema, una lesión en etapa A estaba confinada al testículo, la etapa B mostraba diseminación a ganglios linfáticos regionales y en la etapa C se había dispersado más allá de los ganglios linfáticos retroperitoneales. Se han sugerido cuantiosos sistemas de estadificación clínica para el seminoma. Una lesión en etapa I está confinada al testículo. La etapa II tiene afectación ganglionar retroperitoneal (IIA es menor a 2 cm, IIB es mayor a 2 cm). La etapa III tiene afectación ganglionar supradiafragmática o visceral. La clasificación TNM del American Joint Committee (2010) ha tratado de estandarizar las etapas clínicas, como se muestra en el cuadro 24.1.

Datos clínicos

A. Síntomas

El síntoma de cáncer testicular más común es un agrandamiento indoloro del testículo. Dicho cambio suele ser gradual, y es frecuente la sensación de pesadez testicular. La demora típica en el tratamiento desde el reconocimiento inicial de la lesión por parte del afectado hasta el manejo definitivo (orquiectomía) va de 3 a 6 meses. La longitud de la demora se correlaciona con la incidencia de metástasis. La importancia de que el paciente esté informado y practique la autoexploración es evidente. En casi 10% de los casos se observa dolor testicular agudo que puede ser resultado de hemorragia intratesticular o infarto.

Cuadro 24.1. Clasificación TNM de tumores testiculares.

T: tumor primario	
TX:	No puede evaluarse.
T0:	No hay evidencia de tumor primario.
Tis:	Cáncer intratubular (CIS).
T1:	Se limita al testículo y el epidídimo, sin invasión vascular.
T2:	Invade más allá de la túnica albugínea y entra en la túnica vaginal o tiene invasión vascular.
T3:	Invade el cordón espermático.
T4:	Invade el escroto.
N: ganglios linfáticos regionales	
NX:	No puede evaluarse.
N0:	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1:	Metástasis de ganglios linfáticos ≤ 2 cm, o varios ganglios, ninguno > 2 cm y < 6 nodos positivos.
N2:	Masa ganglionar > 2 cm y ≤ 5 cm o ≥ 6 ganglios positivos.
N3:	Masa ganglionar > 5 cm.
M: metástasis distante	
MX:	No puede evaluarse.
M0:	No hay metástasis distante.
M1a:	Metástasis distante presente en ganglios linfáticos no regionales o pulmonares.
M1b:	Metástasis visceral no pulmonar.
S: marcadores séricos de tumor	
SX:	Marcadores no disponibles.
S0:	Concentraciones de marcadores dentro de los límites normales.
S1:	Ácido láctico deshidrogenasa (LDH) < 1.5 × normal y hCG < 5 000 mIU/ml y AFP < 1 000 ng/ml
S2:	LDH 1.5 a 10 × normal o hCG 5 000 a 50 000 mIU/ml o AFP 1 000 a 10 000 ng/ml
S3:	LDH > 10 × normal o hCG > 50 000 mIU/ml o AFP > 10 000 ng/ml

Fuente: American Joint Committee on Cancer: Cancer Staging Manual, 7a. ed. Springer-Verlag, New York, 2010.

Casi 10% de los casos se presenta con síntomas relacionados con metástasis. La dorsalgia (metástasis retroperitoneal que afecta raíces nerviosas) es el síntoma más común. Otros síntomas son tos o disnea (metástasis pulmonar); anorexia, náusea o vómito (metástasis retroduodenal); osteodinia (metástasis ósea); e inflamación de las extremidades inferiores (obstrucción de la vena cava).

Casi 10% de los casos es asintomático a la presentación, y el tumor se puede detectar de manera incidental después del tratamiento, o puede detectarlo la pareja sexual del paciente.

B. Signos

En la mayoría de las veces se encuentra una masa testicular o un agrandamiento difuso. La masa suele ser firme y sin dolor a la palpación, y el epidídimo debe separarse con facilidad de él. Un hidrocele puede acompañar al tumor testicular y ayudar a camuflarlo. La transiluminación del escroto puede ayudar a distinguir entre estas entidades.

La palpación del abdomen puede revelar un carcinoma retroperitoneal voluminoso; debe realizarse la evaluación de los ganglios supraclaviculares, escalenos e inguinales. La ginecomastia está presente en 5% de todos los tumores de células germinativas, pero puede existir en 30 a 50% de los tumores de células de Sertoli y de Leydig. Al parecer, su causa está relacionada con diversas interacciones hormonales complejas que incluyen testosterona, estrona, estradiol, prolactina y hCG. Es posible que se vea hemoptisis en metástasis pulmonar avanzada.

C. Datos de laboratorio y marcadores tumorales

Es posible detectar anemia en cáncer avanzado. Las pruebas pueden mostrar función hepática elevada en presencia de metástasis hepática. La función renal puede estar reducida (creatinina elevada en suero) si hay obstrucción ureteral secundaria a metástasis retroperitoneal voluminosa. La evaluación de la función renal (depuración de creatinina) es obligatoria en pacientes con cáncer avanzado que requieren quimioterapia.

Varios marcadores bioquímicos tienen importancia para el diagnóstico y el tratamiento de carcinoma testicular, como AFP, hCG y ácido láctico deshidrogenasa (LDH). La AFP es una glucoproteína con masa molecular de 70 000 daltons y vida media de 4 a 6 días. Aunque está presente en el suero fetal en concentraciones elevadas, después de un año de edad sólo existe en cantidades mínimas. Aunque se detecta en varios grados en muchos NSGCT (cuadro 24.2), nunca se encuentra en seminomas.

La hCG es una glucoproteína con masa molecular de 38 000 daltons y vida media de 24 horas. Está compuesta por dos subunidades: alfa y beta. La subunidad alfa es similar a las subunidades alfa de la lutropina (LH, hormona luteinizante), la folitropina (FSH, hormona estimuladora de folículos) y la tirotropina (TSH, hormona estimulante de la tiroides). La subunidad beta comunica la actividad a cada una de estas hormonas y permite un radioinmunoanálisis muy sensible y específico para determinar las concentraciones de hCG. Un hombre normal no debe tener concentraciones significativas de beta-hCG. Aunque suelen estar más altas en NSGCT, las concentraciones de hCG pueden estar elevadas hasta en 7% de los seminomas.

LDH es una enzima celular con masa molecular de 134 000 daltons que cuenta con cinco isoenzimas; suele encontrarse en

Cuadro 24.2. Incidencia de marcadores tumorales elevados por tipo histológico en cáncer testicular.

	hCG (%)	AFP (%)
Seminoma	7	0
Teratoma	25	38
Teratocarcinoma	57	64
Embrionario	60	70
Coriocarcinoma	100	0

AFP, alfa-fetoproteína; hCG, coriogonadotropina.

músculo (liso, cardiaco y estriado), hígado, riñón y encéfalo. Se sabe que la elevación de la LDH total en suero y, en particular, en la isoenzima-I se correlacina con la carga tumoral en NSGCT. LDH también puede estar elevada en el seminoma.

Se han descrito otros marcadores para cáncer testicular, como fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). Sin embargo, estos marcadores no han contribuido tanto al tratamiento de pacientes como los analizados antes.

D. Imagenología

Es posible evaluar el tumor testicular primario de manera rápida y exacta con ecografía. Esta técnica puede determinar si la masa en realidad es intratesticular; puede usarse para distinguir el tumor de patología epididimaria y también puede facilitar la exploración testicular en presencia de hidrocele.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de cáncer testicular mediante orquiectomía inguinal, es obligatoria la estadificación clínica cuidadosa. Las radiografías torácicas (posteroanterior y lateral) y la tomografía computarizada (CT) del abdomen y la pelvis se usan para evaluar los dos sitios más comunes de dispersión metastásica: los pulmones y el retroperitoneo. La función de la CT torácica sigue causando controversia, por su reducida especificidad. Es notorio el hecho de que las radiografías torácicas (CXR) de rutina detectan 85 a 90% de las metástasis pulmonares. La linfangiografía pedia (LAG) se usa en pocas ocasiones, ya que requiere invasión y ofrece baja especificidad, aunque podría solicitarse en pacientes sometidos a protocolo de vigilancia (consúltese la sección “Tratamiento”).

Diagnóstico diferencial

Hasta en 25% de los casos con tumores testiculares se realiza un diagnóstico incorrecto en la exploración inicial, lo que puede llevar a demora en el tratamiento o a un método quirúrgico subóptimo (incisión escrotal) para exploración. Epididimitis o epididimoorquitis es el diagnóstico erróneo más común en sujetos con cáncer de testículo. La epididimitis temprana debe revelar un epidídimo agrandado, con dolor a la palpación, que se puede separar con claridad del testículo. En etapas avanzadas, la inflamación puede extenderse al testículo y producir testículo y epidídimo hipertróficos, con dolor a la palpación e indurados. Antecedentes de inicio agudo de síntomas como fiebre, secreción uretral y micción irritante aumentan la probabilidad del diagnóstico de epididimitis. La ecografía permite identificar el epidídimo hipertrófico como causa de la masa en el escroto.

Hidrocele es el segundo diagnóstico erróneo más frecuente. La transiluminación del escroto permite distinguir con facilidad entre un hidrocele translúcido, lleno de líquido, y un tumor testicular sólido. Debido a que 5 a 10% de los tumores testiculares se relacionan con hidroceles, si no puede examinarse el testículo de manera adecuada, es obligatoria la exploración ecográfica del escroto. Debe evitarse la aspiración del hidrocele, porque se han reportado resultados citológicos positivos en hidroceles relacionados con tumores testiculares.

Otros diagnósticos que deben tomarse en consideración son espermatocele, una masa quística que suele encontrarse extendida desde la cabeza del epidídimo; hematocele relacionado con traumatismo; orquitis granulomatosa, con más frecuencia como resultado de tuberculosis y relacionada con formación de “cuentas” en los conductos deferentes; y varicocele, que es la congestión del plexo pampiniforme de las venas en el cordón espermático y que debe desaparecer cuando el paciente se encuentra en posición supina.

Aunque la mayoría de las masas intratesticulares son cancerosas, una lesión benigna, un quiste epidermoide, puede verse en contadas ocasiones. Por lo general, estos quistes son nódulos benignos muy pequeños localizados justo debajo de la túnica albugínea; sin embargo, en ocasiones pueden ser largos. El diagnóstico suele hacerse después de orquiectomía inguinal. Como cortes congelados, las lesiones más grandes a menudo no se pueden distinguir del teratoma.

Tratamiento

La exploración inguinal con pinzamiento cruzado de la vasculatura del cordón espermático y colocación del testículo en el campo es el principio de la exploración para un posible tumor de testículo. Si no puede excluirse cáncer mediante la exploración del testículo, se requiere una orquiectomía radical. Deben evitarse los métodos escrotales y las biopsias testiculares abiertas. El tratamiento adicional depende de las características histológicas del tumor, además de la etapa clínica.

A. Seminoma de etapa baja

El seminoma es demasiado radiosensible. Casi 95% de todos los seminomas en etapa I se curan mediante orquiectomía radical e irradiación retroperitoneal (por lo general 2 500 a 3 000 cGy). Esta dosis de radiación suele tolerarse bien, con mínimos efectos secundarios gastrointestinales. Debido a que la radioterapia está relacionada con alguna morbilidad y riesgo de cáncer secundario, hay interés creciente en la vigilancia de seminomas en etapa I. Por la baja velocidad de crecimiento del seminoma, la vigilancia debe realizarse hasta por 10 años y suele constar de toma de antecedentes, exploración física y medición de marcadores tumorales cada 3 a 4 meses durante 1 a 3 años, cada 6 meses por 4 a 7 años, y luego cada año hasta por 10 años. Mientras el caso está bajo vigilancia, la imagenología incluye CT abdominal y pélvica en cada visita y CXR en visitas alternadas. Como opción, se ha usado carboplatino como único fármaco en seminomas de etapa baja (NCCN, 2010).

El tumor retroperitoneal de bajo volumen también puede tratarse de manera eficaz mediante irradiación, con índice promedio de supervivencia a cinco años de 87%. Ya no se usa la radiación profiláctica mediastinal, porque podría causar considerable mielosupresión y, por tanto, comprometer la capacidad del paciente para recibir quimioterapia, si es necesaria. La quimioterapia debe usarse como tratamiento de último recurso para sujetos que tienen recidiva después de irradiación.

B. Seminoma de etapa alta

Los sujetos con seminomas voluminosos o cualquier seminoma relacionado con AFP elevada deben recibir quimioterapia primaria. Los seminomas también son sensibles a regímenes que usan platino, como sus contrapartes NSGCT. Los pacientes con buen riesgo (consúltese más adelante) reciben cuatro ciclos de etopósido y cisplatino (EP) o tres ciclos de cisplatino, etopósido y bleomicina (PEB). Aquellos con riesgo intermedio reciben cuatro ciclos de PEB.

Casi 90% de los pacientes con cáncer avanzado logran respuesta completa a la quimioterapia. Las masas retroperitoneales residuales que siguen a la quimioterapia suelen ser fibrosis (90%), a menos que la masa esté bien circunscrita y mida más de 3 cm; bajo estas circunstancias, casi 40% de los casos albergan un seminoma residual. Debe realizarse una tomografía por emisión de positrones (PET) en sujetos con masa residual y, si la prueba es positiva, se requiere resección quirúrgica. En estos casos, es necesaria la escisión quirúrgica.

C. Tumores de células germinativas no seminomatosas en etapa baja

El estándar de tratamiento para tumores en etapa I en Estados Unidos ha incluido linfadenectomía retroperitoneal (RPLND). Sin embargo, ya que tres cuartas partes de los pacientes con cáncer en etapa clínica I se curan mediante la sola orquiectomía y la morbilidad de RPLND no es menor, se han explorado otras opciones. Entre éstas se incluyen vigilancia y RPLND abierta con preservación de nervios.

Se propuso la vigilancia en NSGCT en etapa I porque, como ya se expuso, 75% de los individuos con cáncer en etapa clínica I tienen, en realidad, un cáncer de etapa patológica I. Además, la infertilidad relacionada con la disrupción de las fibras nerviosas simpáticas es común después de RPLND. La estadificación clínica ha mejorado de manera marcada en ausencia de CT y LAG. Por último, se han desarrollado regímenes eficaces de quimioterapia para recidivas. Se considera a los pacientes candidatos para vigilancia si el tumor es NSGCT confinado dentro de la túnica albugínea, no muestra invasión vascular, los marcadores tumorales se normalizan después de orquiectomía, la imagenología radiográfica no muestra evidencia de cáncer (CXR, CT) y se considera confiable al individuo.

Tanto el médico como el paciente deben considerar a la vigilancia como un proceso activo. A los enfermos se les da seguimiento cada 1 a 2 meses en los primeros dos años, cada tres meses en el año 3, cada cuatro meses en el 4, y cada seis meses en el 5. Los marcadores tumorales y la CXR se obtienen en cada visita, y las CT se obtienen cada 2 a 3 meses en el año 1, cada 3 a 4 meses en el año 2, cada cuatro meses en el año 3, cada seis meses en el año 4, y una vez al año en el 5. Sin embargo, la mayoría de las recaídas ocurren dentro de los primeros 8 a 10 meses. Con raras excepciones, a los sujetos que recaen se les puede curar con quimioterapia, cirugía o ambas.

Hasta hace poco, la linfadenectomía retroperitoneal era el tratamiento preferido para NSGCT en etapa baja en Estados Unidos. Es posible usar un método toracoabdominal o transabdominal de línea media, para extirpar todo el tejido ganglionar entre los uréteres, de los vasos renales a la bifurcación de los vasos ilíacos comunes. Los pacientes con ganglios negativos con cáncer en N1 no requieren tratamiento adyuvante, mientras que la recomendación para quienes tienen cáncer en N2 es que reciban dos ciclos de quimioterapia porque su índice de recidiva se acerca a 50%.

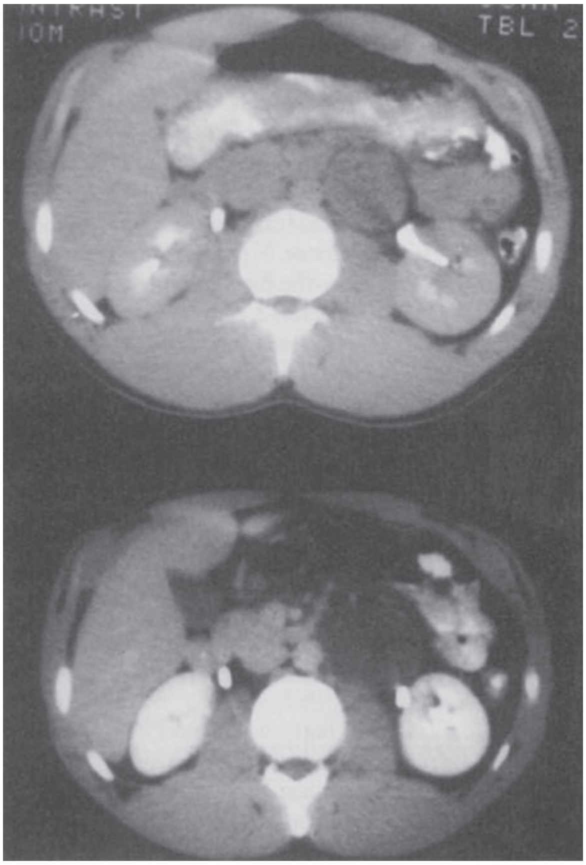
Aunque es eficaz para la estadificación mediante cirugía y puede curar a un subconjunto de individuos, RPLND está relacionada con morbilidad significativa, sobre todo en relación con fertilidad en hombres jóvenes. Con una RPLND estándar, las fibras nerviosas simpáticas se alteran, lo que produce pérdida de la emisión seminal. En la actualidad, puede realizarse una RPLND modificada que preserva la eyaculación hasta en 90% de los casos. Al modificar la disección debajo del nivel de la arteria mesentérica inferior para incluir sólo el tejido ganglionar ipsilateral al tumor, se preservan importantes fibras simpáticas del lado contralateral, con lo que se mantiene la emisión.

Un método alternativo para sujetos con tumor en etapa clínica I e invasión vascular en el primario consta de dos ciclos de quimioterapia. Aunque se omite la necesidad de cirugía, este procedimiento está relacionado con neurotoxicidad y problemas de fertilidad para esos pacientes jóvenes.

D. Tumores de células germinativas no seminomatosos en etapa alta

A los casos con tumor retroperitoneal voluminoso (ganglios mayores a 3 cm o tres o más cortes de 1 cm en la CT) o NSGCT metastásica se les trata con quimioterapia de combinación primaria con base en platino después de la orquiectomía. A sujetos con buen riesgo se les trata con cuatro ciclos de EP o tres de PEB. Los individuos con riesgo intermedio y malo reciben cuatro ciclos de PEB. Si los marcadores tumorales se normalizan y es evidente una masa residual en los estudios de imagenología, la resección de esa masa es obligatoria, porque en 20% de las ocasiones alberga cáncer residual, 40% de ellas serán teratomas y 40% fibrosis (figura 24.2). En pacientes con cáncer residual en el tejido resecado, la imagen histológica suele ser carcinoma de células embrionarias, pero se ve teratoma maligno en menos de 5% de los casos. El teratoma maligno no responde a la quimioterapia, y sólo 15% de los enfermos sobreviven después de la resección quirúrgica. Si los marcadores tumorales no se normalizan después de una quimioterapia primaria, se requiere una de último recurso (cisplatino, etopósido, bleomicina, ifosfamida). Aunque los individuos logren respuesta completa después de la quimioterapia (marcadores tumorales normales, sin masa en CT o CXR), algunos investigadores abogan por una RPLND, porque los tumores de células germinativas viables pueden verse hasta en 10% de los casos.

Aunque el plan de tratamiento descrito cura hasta 70% de los casos con tumor de volumen elevado, hay pacientes que no responden. Además, deben considerarse las posibles complicaciones de la quimioterapia, como septicemia, neuropatía renal, toxicidad y muerte. Por tanto, es importante discriminar entre casos que es probable que respondan a la quimioterapia estándar (buen riesgo) y los que tal vez requieran regímenes más agresivos (riesgo intermedio o alto). En el cua-



▲ **Figura 24.2.** ***Arriba:*** tomografía computarizada de paciente con masa retroperitoneal voluminosa después de orquiectomía radical por carcinoma embrionario. ***Abajo:*** masa quística residual después de quimioterapia; se resecó y se encontró que era un teratoma.

dro 24.3 se estratifica a los pacientes con cáncer testicular avanzado en grupos de riesgo con base en el sitio del tumor primario, la ubicación de la metástasis y los marcadores tumorales séricos. El índice de declinación de los marcadores tumorales séricos durante la quimioterapia también se ha usado para predecir la respuesta en sujetos con cáncer avanzado.

Cuidado de seguimiento

Todos los pacientes con cáncer testicular requieren cuidado de seguimiento regular. Como ya se expuso, los individuos bajo protocolo de vigilancia requieren seguimiento vigoroso. En el caso de quienes se someten a cirugía (RPLND) o radioterapia, en general, se les sigue por intervalos de tres meses por los primeros dos años, y luego cada seis meses hasta los cinco años, y después cada año. Las visitas de seguimiento deben incluir exploración cuidadosa del testículo restante, el abdomen y las áreas de ganglios linfáticos. La investigación de laboratorio debe incluir concentraciones de AFP, hCG y LDH. También deben incluirse una CXR y una radiografía abdominal (si se realizó una LAG) en cada visita. Las CT abdominales se usan con menos frecuencia porque el riesgo de recidiva en el retroperitoneo es bajo después de RPLND.

Pronóstico

La supervivencia en el cáncer testicular ha mejorado de manera importante en los últimos años, lo que refleja el mejoramiento y refinamiento continuos en la quimioterapia de combinación. En el caso de seminomas tratado mediante orquiectomía y radioterapia, el índice de supervivencia a cinco años libre de cáncer es de 98% para la etapa I y 92 a 94% para la etapa II-A en varias series recientes. El cáncer en etapa más alta tratado mediante orquiectomía y quimioterapia primaria tiene índice de supervivencia a cinco años libre de cáncer de 35 a 75%, pero el valor inferior proviene de series más antiguas, cuando se usaban regímenes de quimioterapia menos especializados.

La supervivencia en pacientes con NSGCT tratados mediante orquiectomía y RPLND para cáncer en etapa I va de 96 a 100%. En el caso de tumores de bajo volumen en etapa II tratados con quimioterapia más cirugía, se alcanzan índices de supervivencia a cinco años libres de cáncer mayores a 90%. Los casos con cáncer retroperitoneal voluminoso o

Cuadro 24.3. Clasificación de riesgo para cáncer testicular.

Estado de riesgo	No seminoma	Seminoma
Buen riesgo	Testicular o retroperitoneal primario. Sin metástasis visceral no pulmonar. Marcadores posorquiectomía en el nivel S1.	Cualquier sitio primario. Sin metástasis visceral no pulmonar. AFP normal, cualquier hCG, cualquier LDH.
Riesgo intermedio	Testicular o retroperitoneal primario. Sin metástasis visceral no pulmonar. Marcadores posorquiectomía en el nivel S2.	Cualquier sitio primario. Sin metástasis visceral no pulmonar. AFP normal, cualquier hCG, cualquier LDH.
Riesgo malo	Tumor primario mediastinal. Sin metástasis visceral no pulmonar. Marcadores posorquiectomía en el nivel S3.	Ninguno

AFP, alfa-fetoproteína; hCG, coriogonadotropina humana; LDH, ácido láctico deshidrogenasa.

diseminado tratados con quimioterapia primaria seguida por cirugía tienen índice de supervivencia a cinco años libres de cáncer de 55 a 80%.

TUMORES TESTICULARES DIFERENTES DE CÉLULAS GERMINATIVAS

De 5 a 6% de los tumores testiculares no son de células germinativas. Aquí se consideran tres tipos: de células de Leydig, de Sertoli y gonadoblastomas.

TUMORES DE CÉLULAS DE LEYDIG

▶ Epidemiología y patología

Los de células de Leydig son los tumores testiculares más comunes diferentes de los de células germinativas y representan de 1 a 3% de todos los tumores testiculares. Tienen distribución de edad bimodal: los grupos de 5 a 9 años y los de 25 a 35 años. Casi 25% de estos tumores se presentan en la infancia. La bilateralidad se ve en 5 a 10% de los casos. La causa de estos tumores es desconocida; a diferencia de los tumores de células germinativas, no hay relación con criptorquidia.

La exploración patológica revela una pequeña lesión amarrilla, bien circunscrita, carente de hemorragia o necrosis. Bajo el microscopio, se ven células hexagonales, con citoplasma granular, eosinofílico que contiene vacuolas lípidas. Los cristales de Reinke son formaciones citoplásmicas fusiformes que resultan patognomónicas de células de Leydig.

▶ Datos clínicos

Los niños prepúberes suelen mostrar virilización, y los tumores son benignos. Por lo general, los adultos son asintomáticos, aunque puede haber ginecomastia en 20 a 25%. En adultos, 10% de los tumores son cancerosos. Los datos de laboratorio incluyen 17-cetosteroides elevados en suero y orina, además de estrógenos.

▶ Tratamiento y pronóstico

La orquiectomía radical es el tratamiento de inicio para los tumores de células de Leydig. La estadificación clínica es similar a la de los tumores de células germinativas, y las concentraciones de 17-cetosteroides pueden ayudar a distinguir entre lesiones benignas y malignas. Elevaciones de 10 a 30 veces sobre lo normal son típicas del cáncer. Se recomienda RPLND para lesiones cancerosas. Por la rareza de estas lesiones, la utilidad de la quimioterapia sigue sin definirse. El pronóstico es excelente para lesiones benignas, mientras que sigue siendo malo para pacientes con cáncer diseminado.

TUMORES DE CÉLULAS DE SERTOLI

▶ Epidemiología y patología

Los tumores de células de Sertoli son demasiado raros e integran menos de 1% de todos los tumores testiculares. Tienen distribución de edad bimodal: un año de edad y menores, y de 20 a 45 años. Casi 10% de las lesiones son cancerosas. La exploración macroscópica revela una lesión de color amarillo o gris claro con componentes quísticos. Las lesiones benignas están bien circunscritas, mientras que las cancerosas muestran bordes mal definidos. Bajo el microscopio, los tumores tienen aspecto heterogéneo con cantidades mezcladas de componentes epiteliales y estrómicos. Las células de Sertoli son cilíndricas o hexagonales, con un núcleo grande y un solo nucleolo, y contienen citoplasma vacuolado.

▶ Datos clínicos

Una masa testicular es la presentación más común. A menudo se observa virilización en niños, y puede haber ginecomastia en 30% de los adultos. Por la rareza de estos tumores, se dispone de datos mínimos endocrinos.

▶ Tratamiento

La orquiectomía radical es el procedimiento inicial de elección. En casos de cáncer, lo indicado es RPLND; sin embargo, la función de la quimioterapia y radioterapia sigue sin quedar clara.

GONADOBLASTOMAS

▶ Epidemiología y patología

Los gonadoblastomas abarcan 0.5% de todos los tumores testiculares y se ven de manera casi exclusiva en pacientes con alguna forma de disgenesia gonadal. La mayoría de estos tumores ocurren en menores de 30 años de edad, aunque la distribución va desde la infancia hasta más de 70 años. La exploración macroscópica revela una lesión de color amarillo o gris claro, de tamaño variable, desde microscópico hasta mayor de 20 cm, y puede mostrar calcificaciones. Bajo el microscopio, se observan tres tipos de células: de Sertoli, intersticiales y germinativas.

▶ Datos clínicos

Las manifestaciones clínicas se relacionan de manera predominante con la disgenesia gonadal subyacente y se analizan en otros lugares de este libro. Es notorio que cuatro quintas partes de los casos con gonadoblastomas sean mujeres fenotípicas. Por lo general, los hombres tienen criptorquidia o hipospadias.

▶ Tratamiento y pronóstico

La orquiectomía radical es el tratamiento primario de elección. En presencia de disgenesia gonadal, se recomienda la gonadectomía contralateral, porque el tumor tiende a ser bilateral en 50% de los casos en esta situación. El pronóstico es excelente.

TUMORES SECUNDARIOS DEL TESTÍCULO

Son raros. Se consideran tres categorías: linfoma, leucemia y tumores metastásicos.

LINFOMA

Epidemiología y patología

El linfoma es el tumor testicular más común en varones mayores de 50 años; es el neoplasma testicular secundario más común y representa 5% de todos los tumores testiculares. Puede verse en tres entornos clínicos: 1) manifestación tardía de linfoma extendido; 2) presentación inicial de enfermedad con aspectos clínicos ocultos, y 3) cáncer extraganglionar primario. La exploración macroscópica revela una lesión abultada, de color gris o rosa con márgenes mal definidos. Hemorragia y necrosis son comunes. Bajo el microscopio, el linfoma histiocítico difuso es el tipo más común.

Datos clínicos

La hipertrofia indolora del testículo es común. Síntomas generalizados constitucionales se presentan en la cuarta parte de los casos. La afectación bilateral de testículos ocurre en 50% de los sujetos, por lo general de manera asincrónica.

Tratamiento y pronóstico

La aspiración con aguja fina debe considerarse en casos con diagnóstico conocido o sospechado de linfoma, mientras que la orquiectomía radical está reservada para quienes tienen linfoma primario sospechado del testículo. Se debe administrar estadificación y tratamiento adicionales junto con el médico oncólogo. El pronóstico está relacionado con la etapa de la enfermedad. Algunos reportes apoyan la quimioterapia adyuvante para linfoma testicular primario, con índices de supervivencia mejorados de hasta 93% después de 44 meses de seguimiento.

INFILTRACIÓN LEUCÉMICA DEL TESTÍCULO

El testículo es un sitio común de recidiva para niños con leucemia linfocítica aguda. En la mitad de los casos puede haber afectación bilateral. El procedimiento de elección para el diagnóstico es la biopsia testicular, más que la orquiectomía. La irradiación testicular bilateral con 20 Gy y reinstitución de la quimioterapia adyuvante constituyen el tratamiento de elección. El pronóstico sigue siendo incierto.

TUMORES METASTÁSICOS

Es raro el alojamiento de metástasis en el testículo. Estas lesiones suelen ser datos incidentales en la autopsia. El sitio primario más común es la próstata, seguida por pulmón, tubo gastrointestinal, melanoma y riñón. El dato patológico típico son células neoplásicas en el intersticio sin afectación relativa de los túbulos seminíferos.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS EXTRAGONADALES

Epidemiología y patología

Los tumores de células germinativas extragonadales son raros, y representan casi 3% de todos los tumores de células germinativas. Sigue debatiéndose sobre si las lesiones se originan a partir de cánceres testiculares primarios “quemados” o si se originan *de novo*. La mayoría de los tumores retroperitoneales tienen origen en cánceres primarios testiculares, mientras que los de células germinativas mediastinales son en realidad ectópicos.

Los sitios más comunes de origen, en orden decreciente, son mediastino, retroperitoneo, área sacrococcígea y glándula pineal. Es posible observar todos los tipos de células germinativas. Los seminomas representan más de la mitad de los tumores retroperitoneales y mediastinales.

Datos clínicos

La presentación clínica depende del sitio y el volumen de la enfermedad. Las lesiones mediastinales pueden existir con afectación pulmonar. Puede haber lesiones retroperitoneales con dolor abdominal o en la espalda, y una masa palpable. Los tumores sacrococcígeos se ven con más frecuencia en neonatos y pueden manifestarse con una masa palpable y obstrucción intestinal o urinaria. Los tumores pineales pueden coexistir con cefalea, trastornos visuales o auditivos o insuficiencia adenohipofisaria.

La dispersión metastásica se da hacia ganglios linfáticos regionales, pulmón, hígado, huesos y encéfalo. El tratamiento para metástasis es similar, por tanto, al de los tumores testiculares de células germinativas. Es obligatoria la exploración testicular cuidadosa, junto con la ecografía, para excluir cáncer testicular primario oculto.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de tumores de células germinativas extragonadales es similar al de los tumores testiculares. El seminoma de volumen bajo puede tratarse con radioterapia. El seminoma de volumen elevado debe recibir quimioterapia primaria. El pronóstico es similar al de seminoma testicular. La quimioterapia primaria debe emplearse para elementos no seminomatosos con escisión quirúrgica de masas residuales; sin embargo, el pronóstico sigue siendo malo para estos pacientes.

TUMORES DEL EPIDÍDIMO, TEJIDOS PARATESTICULARES Y CORDÓN ESPERMÁTICO

Los tumores primarios del epidídimo son raros y suelen ser benignos. Los tumores adenomatoides del epidídimo son los más comunes y suelen ocurrir entre los 20 y los 40 años de edad. Suelen ser lesiones asintomáticas, sólidas, que surgen de cualquier porción del epidídimo.

Los leiomiomas son el segundo tumor más frecuente del epidídimo. Tienden a ser dolorosos y a menudo están relacionados con hidrocele. Los cistadenomas son lesiones benignas del epidídimo que resultan bilaterales en 30% de los casos y suelen verse en relación con enfermedad de Von Hippel–Lindau. En el aspecto histológico, es difícil distinguir estas lesiones del adenocarcinoma renal. Las lesiones cancerosas del epidídimo son demasiado raras. En general, debe usarse un método inguinal, y si el corte congelado confirma una lesión benigna, debe realizarse una epididimectomía. Si se diagnostica un tumor maligno, debe realizarse una orquiectomía radical.

Los tumores del cordón espermático suelen ser benignos. Los lipomas del cordón representan a casi todas estas lesiones. Entre las lesiones malignas, el rabdomiosarcoma es el más común, seguido por el leiomiosarcoma, el fibrosarcoma y el liposarcoma.

El diagnóstico clínico de tumores del cordón espermático puede ser difícil. La diferenciación entre una hernia y un tumor de cordón espermático puede ser posible sólo a la exploración. En general, estas lesiones deben tratarse mediante una incisión inguinal. El cordón debe ocluirse en el anillo interno para obtener cortes congelados. Si se diagnostica cáncer, debe dirigirse la atención a la realización de escisión local amplia para evitar recurrencia local. La estadificación del cáncer es similar a la de los tumores testiculares. En el caso del rabdomiosarcoma, debe realizarse RPLND con radioterapia y quimioterapia adyuvante. Está por determinarse el valor de RPLND para otros tumores malignos del cordón espermático. El pronóstico se relaciona con el estado histológico, la etapa y el sitio de la lesión.

TUMORES DEL PENE

Epidemiología y factores de riesgo

El carcinoma del pene representa menos de 1% de los cánceres entre hombres en Estados Unidos, y se reportan de 1 a 2 nuevos casos por cada 100 000 hombres. Hay marcada variación entre la incidencia y la ubicación geográfica. En áreas como África y regiones de Sudamérica, el carcinoma peneano puede corresponder a 10 a 20% de todas las lesiones malignas. Este trastorno ocurre con más frecuencia entre los 50 y 60 años de edad, aunque reportes de casos raros han incluido a niños.

El factor etiológico que se relaciona más a menudo con el carcinoma peneano es la mala higiene. La enfermedad es casi desconocida en circuncidados cerca del nacimiento. Una teoría postula que la acumulación de esmegma bajo el prepucio fimótico produce inflamación crónica que lleva a carcinoma. También se ha sugerido una causa vírica como resultado de la relación entre este tumor y el carcinoma cervical.

Patología

A. Lesiones dermatológicas precancerosas

La leucoplaquia es un trastorno raro que ocurre con más frecuencia en diabéticos. Suele verse una placa blanca que afecta al meato. La exploración histológica revela acantosis, hiperqueratosis y paraqueratosis. Esta lesión puede preceder al carcinoma peneano o presentarse de manera simultánea con éste.

La balanitis xerótica obliterante es un parche blanco que se origina en el prepucio o el glande y suele afectar al meato. Se observa con más frecuencia en diabéticos de mediana edad. La exploración microscópica revela epidermis atrófica y anormalidades en el depósito de colágeno.

Los condilomas acuminados gigantes son lesiones con forma de coliflor que surgen del prepucio o el glande. Se cree que la causa es vírica (virus del papiloma humano). Puede ser difícil distinguir estas lesiones del carcinoma epidermoide bien diferenciado.

B. Carcinoma *in situ* (enfermedad de Bowen, eritroplasia de Queyrat)

La enfermedad de Bowen es un carcinoma epidermoide *in situ* que suele afectar al tallo del pene. La lesión aparece como una placa roja con incrustaciones.

La eritroplasia de Queyrat es una lesión aterciopelada, roja, con ulceraciones que suele afectar al glande. La exploración microscópica muestra células hiperplásicas típicas en desorden, con citoplasma vacuolado y mitóticas.

C. Carcinoma invasivo del pene

El carcinoma epidermoide representa la mayoría de los cánceres peneanos. Suele originarse en el glande, y los sitios restantes, en orden de frecuencia, son el prepucio y el tallo. El aspecto puede ser papilar o ulcerativo.

El carcinoma verrugoso es una variante del epidermoide y representa de 5 a 16% de los carcinomas peneanos. Esta lesión tiene aspecto papilar y, a la exploración histológica, se observa que tiene un margen profundo bien demarcado, a diferencia del margen infiltrante del carcinoma epidermoide típico.

Patrones de dispersión

El carcinoma invasivo del pene empieza como una lesión ulcerativa o papilar, que puede crecer de manera gradual para afectar a todo el glande o el tallo del pene. La fascia de Buck representa una barrera a la invasión corporal y la diseminación hematógena. La diseminación primaria es a través de los canales linfáticos hacia los ganglios femorales e ilíacos. La piel del prepucio y el tallo drena en los ganglios inguinales superficiales (superficiales a la fascia lata), mientras el glande y los cuerpos corpóreos drenan en los ganglios inguinales superficiales y profundos (profundos a la fascia lata). Hay muchas intercomunicaciones, de modo que el drenaje linfático peneano es bilateral a ambas áreas inguinales. El drenaje de los ganglios inguinales es a los ganglios pélvicos. La afectación de los ganglios femorales puede producir necrosis e infección de la piel o erosión y hemorragia del vaso femoral. Las metástasis a distancia son evidentes, desde el punto de vista clínico, en menos de 10% de los casos y pueden afectar a pulmón, hígado, hueso o encéfalo.

Estadificación del tumor

Jackson (1966) propuso el sistema de estadificación que se usa con más frecuencia en Estados Unidos. Las etapas son las siguientes: en la I el tumor está confinado al glande o el prepucio; en la II se afecta el tallo del pene; en la III se tienen metástasis operables en ganglios inguinales; en la IV el tumor se extiende más allá del tallo del pene, con metástasis inoperable inguinal o distante. La clasificación TNM del American Joint Committee (1996) se presenta en el cuadro 24.4.

Cuadro 24.4. Clasificación TNM de tumores del pene.

T: tumor primario	
TX:	No puede evaluarse.
T0:	No hay evidencia de tumor primario.
Tis:	Carcinoma *in situ.*
Ta:	Carcinoma verrugoso sin invasión.
T1:	Invade tejido conjuntivo subepitelial.
T2:	Invade cuerpo esponjoso o cavernoso.
T3:	Invade uretra o próstata.
T4:	Invade otras estructuras adyacentes.
N: ganglios linfáticos regionales	
NX:	No pueden evaluarse.
N0:	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales.
N1:	Metástasis en un solo ganglio inguinal superficial.
N2:	Metástasis en varios ganglios inguinales superficiales o bilaterales.
N3:	Metástasis en ganglios inguinales o pélvicos profundos.
M: metástasis distante	
MX:	No puede evaluarse.
M0:	No hay metástasis distante.
M1:	Metástasis distante presente.

Fuente: American Joint Committee on Cancer: *TNM Classification—Genitourinary Sites*, 2010.

Datos clínicos

A. Síntomas

La queja más común en la presentación es la propia lesión. Puede aparecer como un área de induración o eritema, una ulceración, un pequeño nódulo o un crecimiento exofítico. La fimosis puede oscurecer la lesión y producir demora en la búsqueda de atención médica. En realidad, 15 a 50% de los pacientes retrasan por lo menos un año la búsqueda de atención médica. Otros síntomas son dolor, secreción, micción irritante y hemorragia.

B. Signos

Las lesiones suelen estar confinadas al pene en la presentación. La lesión primaria debe caracterizarse en tamaño, ubicación y afectación posible del cuerpo corporal. La palpación cuidadosa del área inguinal es obligatoria porque más de 50% de los casos se presenta con adenopatía inguinal. Esta hipertrofia puede ser secundaria a inflamación o dispersión metastásica.

C. Datos de laboratorio

La evaluación de laboratorio suele ser normal. Es posible que haya anemia y leucocitosis en pacientes con tumor presente desde tiempo atrás o infección local extensa. La hipercalcemia en ausencia de metástasis ósea puede verse en 20% de los casos y, al parecer, se correlaciona con el volumen del tumor.

D. Imagenología

El trabajo relacionado con las metástasis debe incluir CXR, gammagrafía ósea y CT de abdomen y pelvis. La metástasis diseminada se encuentra en menos de 10% de los pacientes a la presentación.

Diagnóstico diferencial

Además de las lesiones dermatológicas ya analizadas, el carcinoma del pene debe diferenciarse de varias lesiones infecciosas. El chancro sifilítico puede estar presente como una ulceración indolora. La exploración sexológica y de campo oscuro debe establecer el diagnóstico. Por lo general, el chancroide suele aparecer como una ulceración dolorosa del pene. Los cultivos seleccionados para *Haemophilus ducreyi* deben identificar la causa. Los condilomas acuminados aparecen como lesiones exofíticas, suaves, con forma de "racimo de uvas", en cualquier lugar del tallo o el glande. La biopsia puede distinguir esta lesión del carcinoma, si hay duda.

Tratamiento

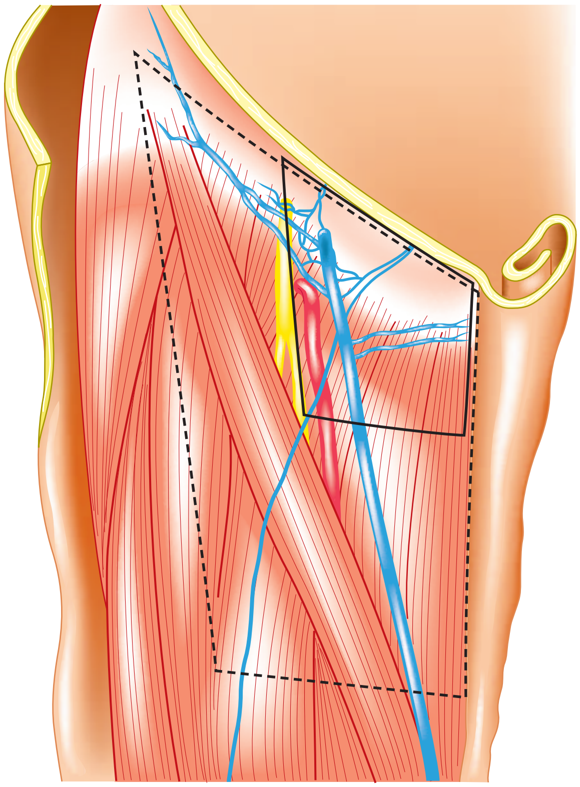
A. Lesión primaria

La biopsia de la lesión primaria es obligatoria para establecer el diagnóstico de cáncer. El tratamiento varía, dependiendo de la patología, además de la ubicación de la lesión. CIS puede tratarse de manera conservadora en pacientes confiables. La aplicación de crema de fluorouracilo o el tratamiento con láser de neodimio:YAG es eficaz para CIS y preserva el pene. Los afectados deben presentarse para exploraciones de seguimiento frecuentes con el fin de vigilar la respuesta.

El objetivo del tratamiento en carcinoma peneano con invasión es la escisión completa con márgenes adecuados. En el caso de lesiones que afectan el prepucio, esto podría completarse mediante la simple circuncisión. En el caso de lesiones que afectan el glande o el tallo distal, se ha sugerido por tradición la penectomía parcial con un margen de 2 cm para reducir la recurrencia local. Resecciones quirúrgicas menos agresivas, como la cirugía micrográfica de Mohs y la escisión local dirigida a la preservación peneana, aunque alcanzando un margen quirúrgico negativo, se han vuelto comunes. En el caso de lesiones que afectan el tallo proximal o cuando la penectomía parcial produce un muñón peneano de longitud insuficiente para la función sexual o para dirigir el chorro urinario, se ha recomendado la penectomía total con uretrostomía perineal.

B. Ganglios linfáticos regionales

Como ya se analizó, el carcinoma peneano se dispersa sobre todo a los ganglios linfáticos inguinales. Sin embargo, la adenopatía inguinal a la presentación no siempre es indicativa de metástasis. En realidad, hasta 50% de las veces esta hipertrofia se debe a inflamación. Por tanto, a los sujetos que se presentan con adenopatía inguinal se les debe someter a tratamiento de la lesión primaria seguida por un curso de 4



▲ **Figura 24.3.** Comparación entre los límites de disección de linfadenectomía inguinal completa (línea de guiones) y limitada (línea sólida).

a 6 semanas de antibióticos orales de amplio espectro. La adenopatía persistente después del tratamiento con antibióticos debe considerarse metástasis, y tienen que realizarse linfadenectomías ilioinguinales bilaterales secuenciales. Si la linfadenopatía se resuelve con antibióticos, se requiere la observación en tumores primarios de etapa baja (Tis, T1). Sin embargo, si la linfadenopatía se resuelve en tumores en etapa más alta, deben considerarse muestreos más limitados de los ganglios linfáticos, como la biopsia del ganglio centinela descrita por Cabanas (1977) o una disección modificada (limitada) sugerida por Catalona (1988) (figura 24.3). Si se encuentran ganglios positivos, debe realizarse la linfadenectomía ilioinguinal bilateral. En la figura 24.4 se presenta un árbol de decisión para el carcinoma peneano. Los pacientes que tienen al principio ganglios negativos, en el entorno clínico, pero que luego desarrollan ganglios palpables en este mismo entorno deben someterse a linfadenectomía ilioinguinal unilateral.

A los pacientes que tienen tumor inoperable y metástasis inguinal voluminosa se les trata con quimioterapia (cisplatino y 5-fluorouracilo). En algunos casos, la radioterapia regional puede proporcionar importante paliación al demorar la ulceración y las complicaciones infecciosas y aliviar el dolor.

C. Enfermedad sistémica

Cuatro antineoplásicos muestran actividad contra carcinoma peneano: bleomicina, metotrexato, cisplatino y 5-fluorouracilo. Sin embargo, no se han reportado respuestas a largo plazo.

Pronóstico

La supervivencia en el carcinoma peneano se correlaciona con la presencia o ausencia de metástasis ganglionar. Los índices de supervivencia a cinco años para pacientes sin metástasis ganglionar van de 65 a 90%. En el caso de individuos con afectación ganglionar, este índice disminuye de 30 a 50% y con ganglios ilíacos positivos a menos de 20%. En presencia de metástasis a tejido suave o huesos, no se han reportado sobrevivientes a cinco años.

Otros tumores peneanos

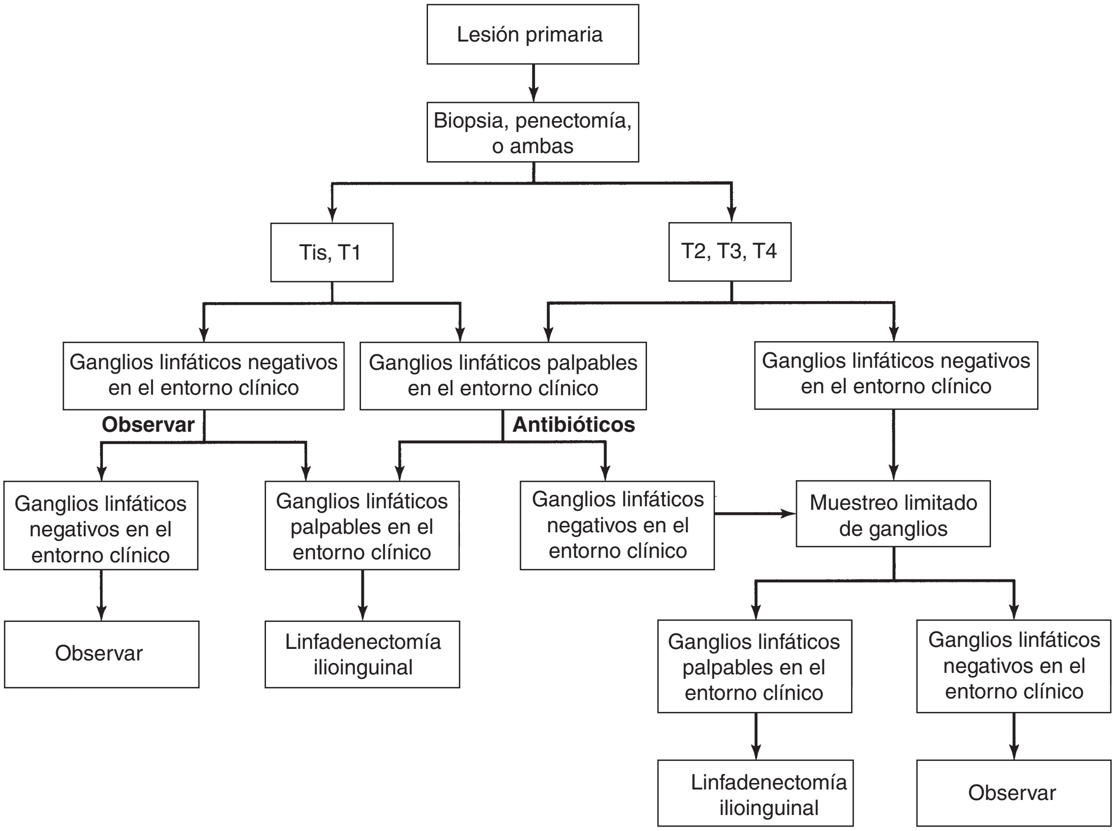
El carcinoma epidermoide representa 98% de los cánceres de pene. Se han reportado casos esporádicos de melanoma, carcinoma de células basales y enfermedad de Paget. La incidencia de sarcoma de Kaposi del pene está aumentando por la creciente prevalencia del virus de la inmunodeficiencia humana. Aparece como una pápula dolorosa en el glande y el tallo con decoloración azul-púrpura. Estas lesiones tienden a ser radiosensibles.

TUMORES DEL ESCROTO

Los tumores de la piel del escroto son raros. La lesión benigna más común es un quiste sebáceo. El carcinoma epidermoide es el tumor maligno más común del escroto, aunque se han reportado casos raros de melanoma, carcinoma de células basales y sarcoma de Kaposi. En el pasado, el carcinoma epidermoide del escroto se debía con más frecuencia a exposición ambiental a carcinógenos como hollín de las chimeneas, alquitranes, parafina y algunos productos del petróleo. La mayoría de los casos actuales se deben a higiene deficiente e inflamación crónica.

Debe realizarse una biopsia de la lesión escrotal para establecer el diagnóstico histológico. Debe realizarse una escisión amplia, con un margen de 2 cm, para tumores malignos. El tejido subcutáneo circundante debe escindirse del tumor primario; sin embargo, pocas veces es necesaria la resección del contenido escrotal. El cierre primario que usa la piel escrotal redundante suele ser posible. El tratamiento de los ganglios inguinales debe ser similar al del cáncer peneano.

El pronóstico se correlaciona con la presencia o ausencia de afectación ganglionar. En presencia de metástasis de los ganglios linfáticos inguinales, el índice de supervivencia a cinco años es de casi 25%. Casi no hay sobrevivientes si están afectados los ganglios ilíacos.


Lesión primaria
Biopsia, penectomía, o ambas
Tis, T1
T2, T3, T4
Ganglios linfáticos negativos en el entorno clínico
Ganglios linfáticos palpables en el entorno clínico
Ganglios linfáticos negativos en el entorno clínico
Observar
Antibióticos
Ganglios linfáticos negativos en el entorno clínico
Ganglios linfáticos palpables en el entorno clínico
Ganglios linfáticos negativos en el entorno clínico
Muestreo limitado de ganglios
Observar
Linfadenectomía ilioinguinal
Ganglios linfáticos palpables en el entorno clínico
Ganglios linfáticos negativos en el entorno clínico
Linfadenectomía ilioinguinal
Observar

▲ **Figura 24.4.** Tratamiento de carcinoma peneano.

BIBLIOGRAFÍA

Tumores de los testículos

American Joint Committee on Cancer: Cancer Staging Manual, 7a ed. Springer-Verlag, New York, 2010.

Berthelsen JG *et al.*: Screening for carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with germinal testicular cancer. Br Med J 1982; 285:1683.

Boden G, Gibb R: Radiotherapy and testicular neoplasms. Lancet 1951; 2:1195.

National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Testicular Cancer, 2010. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

Pettersson A *et al.*: Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N Engl J Med 2007; 356:1835.

Tumores del pene

Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977; 39:456.

Catalona WJ: Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: Technique and preliminary results. J Urol 1988; 140:306.

Jackson SM: The treatment of carcinoma of the penis. Br J Surg 1966; 53:33.

Carroll PR, Presti JC Jr: Testis cancer. Urol Clin North Am 1998; 25(3): entire issue.

25

Derivación urinaria y sustituciones de vejiga

Badrinath R. Konety, MD, MBA; Susan Barbour, RN, MS, WOCN; Peter R. Carroll, MD, MPH

Sujetos seleccionados con cánceres de vías urinarias bajas o anormalidades funcionales o anatómicas graves de la vejiga pueden requerir derivación urinaria. Aunque esto puede realizarse al establecer contacto directo entre las vías urinarias y la superficie de la piel, con más frecuencia se realiza al incorporar varios tramos intestinales en las vías urinarias. Casi todos los segmentos del tubo digestivo se han usado para crear depósitos o conductos urinarios. Ninguna técnica individual es perfecta para todos los pacientes y las situaciones clínicas. La decisión se basa en la enfermedad y su método de tratamiento, además de la función renal, la anatomía individual y la preferencia personal. Un método idóneo de derivación urinaria se aproximaría más a la vejiga normal: no permitiría el reflujo, tendría baja presión, sería continente y no absorbente.

Los métodos individuales de derivación urinaria pueden clasificarse con los siguientes criterios: 1) por el segmento intestinal usado, y 2) si el procedimiento ofrece continencia completa o sólo actúa como un conducto que transporta orina de la pelvis renal o el uréter a la piel, donde se recolecta la orina en un dispositivo unido a la superficie. Las formas continentes de derivación urinaria pueden clasificarse aún más si están unidas a la uretra (es decir, como una vejiga sustituta) o si se ubican en el abdomen y dependen de otro mecanismo para la continencia (depósito urinario continente).

CONSULTA Y PREPARACIÓN PREQUIRÚRGICAS

Todos los candidatos para derivación urinaria o sustitución de vejiga deben someterse a consulta y preparación prequirúrgicas cuidadosas, incluido un análisis detallado de los objetivos y las posibles complicaciones de cada método. Debe abordarse cualquier posible efecto de un procedimiento sobre la función sexual, la imagen corporal y el estilo de vida. Al parecer, la satisfacción general de la mayoría de los pacientes sometidos a derivación urinaria es elevada (Allareddy, *et al.*, 2006; Dutta, *et al.*, 2002; Fujisawa, *et al.*, 2000; Hara, *et al.*, 2002). Sin embargo, ya que permiten la libertad de un dispositivo externo, las formas continentes de derivación urinaria, sobre todo la sustitución de vejiga, pueden ofrecer grandes beneficios psicológicos y funcionales a pacientes bien seleccionados (Bjerre, 1995; Okada, *et al.*, 1997). Datos recientes sugieren que las diferencias en calidad de vida entre las derivaciones continente e incontinente tal vez no sean tan significativas como se pensaba (Gilbert, *et al.*, 2007).

La cuidadosa recolección de antecedentes del individuo debe incluir cualquier cirugía abdominal o pélvica, irradiación o enfermedad sistémica. Antecedentes de resección intestinal, irradiación renal, insuficiencia, diverticulitis, enteritis regional o colitis ulcerosa merecen especial consideración cuando se selecciona un método de derivación urinaria o sustitución de vejiga. Deben realizarse un hemograma completo y la medición de electrólitos séricos, nitrógeno ureico y creatinina. Además, se requiere obtener imágenes de las vías urinarias superiores con urografía intravenosa, ecografía o tomografía computarizada, para determinar si hay hidronefrosis renales, cicatrización parenquimatosa o litiasis. Tiene que considerarse la imagenología de contraste del intestino delgado o grueso, o la colonoscopia prequirúrgica, en el caso de pacientes con antecedentes de irradiación intestinal significativa, hemorragia oculta u otras enfermedades gastrointestinales. A los individuos con enfermedades vesicales benignas, como capacidad reducida de la vejiga a causa de trastornos neurológicos o irradiación, fístulas vesicales o cistitis intersticial, se les suele considerar candidatos para derivación urinaria o sustitución de vejiga con el propósito de tratar la incontinencia urinaria; sin embargo, en ellos es necesaria la evaluación cuidadosa de la función y la anatomía vesical, porque la adecuada función urinaria a menudo puede restablecerse mediante la reconstrucción de las vías urinarias, el manejo farmacológico o el sondaje intermitente.

Los pacientes se someten a un programa de limpieza intestinal mecánico estándar y se les administran antibióticos orales a partir del día 1 o 2 antes de la cirugía. Datos recientes sugieren que la preparación intestinal mecánica puede evitarse en la cirugía colónica y rectal sin mayor riesgo de infecciones posquirúrgicas. En realidad, esa práctica puede contribuir a íleo posterior a la intervención. Por tanto, el uso de dietas de líquidos claros sin preparación intestinal mecánica antes de la cirugía puede ser adecuado (Slim, *et al.*, 2009). Se recomienda administrar antibióticos orales e intravenosos combinados antes de la cirugía intestinal, pues al parecer reducen el riesgo de infección en las heridas hasta en 75% (Nelson, *et al.*, 2009). Gran parte de la insatisfacción de las personas con derivación urinaria puede atribuirse a la mala construcción o colocación del estoma (Fitzgerald, *et al.*, 1997). Antes de la intervención quirúrgica, es necesario evaluar al sujeto en las posiciones recostado, sentado y de pie, con la ropa puesta. Sobre todo, debe evaluarse el estoma en esas posturas y, de preferencia, ubicarlo arriba o abajo de la línea del cinturón. El sitio más común para la colación del estoma es a través de la vaina del músculo abdominal recto, para evitar el desarrollo de una hernia paraestomática. La ubicación idónea es donde esté libre de crestas, pliegues o incisiones previas, y que sea un lugar visible para que el paciente se asegure la posibilidad de cuidarlo. En personas obesas o con mesenterio corto, el estoma debe colocarse más cerca del nivel del ombligo o en el cuadrante superior derecho.

DERIVACIÓN URINARIA DEL CONDUCTO INTESTINAL

Conducto ileal

La derivación urinaria ureteroileal es el método más común de derivación urinaria en Estados Unidos. El conducto se construye con un segmento del íleon de 18 a 20 cm de largo y localizado de 15 a 20 cm en sentido proximal a la válvula ileocecal (figura 25.1). Tal vez se requieran conductos más largos en sujetos obesos, pero un segmento corto reduce al máximo la superficie de absorción del intestino en contacto con la orina. Una vez seleccionada y aislada la longitud adecuada de intestino, el mesenterio se divide en sentidos proximal y distal, y se ligan los vasos sanguíneos mesentéricos individuales. El intestino se divide, con lo que se aísla el segmento seleccionado para construcción del conducto. Se restablece la continuidad del intestino delgado, y la anastomosis se ubica arriba del plano del conducto, lo que permite la función intestinal normal. El conducto suele colocarse en el cuadrante inferior derecho del abdomen, en dirección isoperistáltica. El extremo cerrado posterior del conducto puede ocluirse con sutura absorbible, para excluir la línea de cierre y fijarlo al peritoneo posterior o al promontorio sacro y de esa forma evitar vólvulo del conducto. Los uréteres se reimplantan de forma individual de manera terminolateral o se unen (técnica de Wallace) y se anastomosan de manera terminoterminal, lo que crea una anastomosis ureteroileal con reflujo. Las endoprótesis ureterales (una sola J, 7 u 8 F) suelen colocarse a través de la anastomosis y el conducto ureteral y en la pelvis renal, para facilitar el drenaje urinario mientras sana la anastomosis.

A continuación, se identifica el sitio preseleccionado del estoma y se extirpa un pequeño círculo de piel y grasa subyacente. Se hace una incisión en la fascia de manera cruzada. Se tira del extremo del conducto a través del músculo abdominal recto y se ancla en la fascia, y luego se forma el estoma. Éste debe sobresalir, sin tensión, de 2.5 a 3.7 cm por arriba de la superficie de la piel.

Conducto yeyunal

La derivación urinaria de conducto yeyunal se usa en pocas ocasiones. Sobre todo, en casos donde no pueden usarse otros segmentos a causa de enfermedad ileal y colónica significativa provocada por irradiación previa o enfermedad intestinal inflamatoria. Los desequilibrios hidricoelectrolíticos son más comunes cuando el yeyuno se usa para la construcción del conducto y, por tanto, este segmento intestinal sólo se utiliza si ninguno de los otros tramos del órgano sirve para ese propósito.

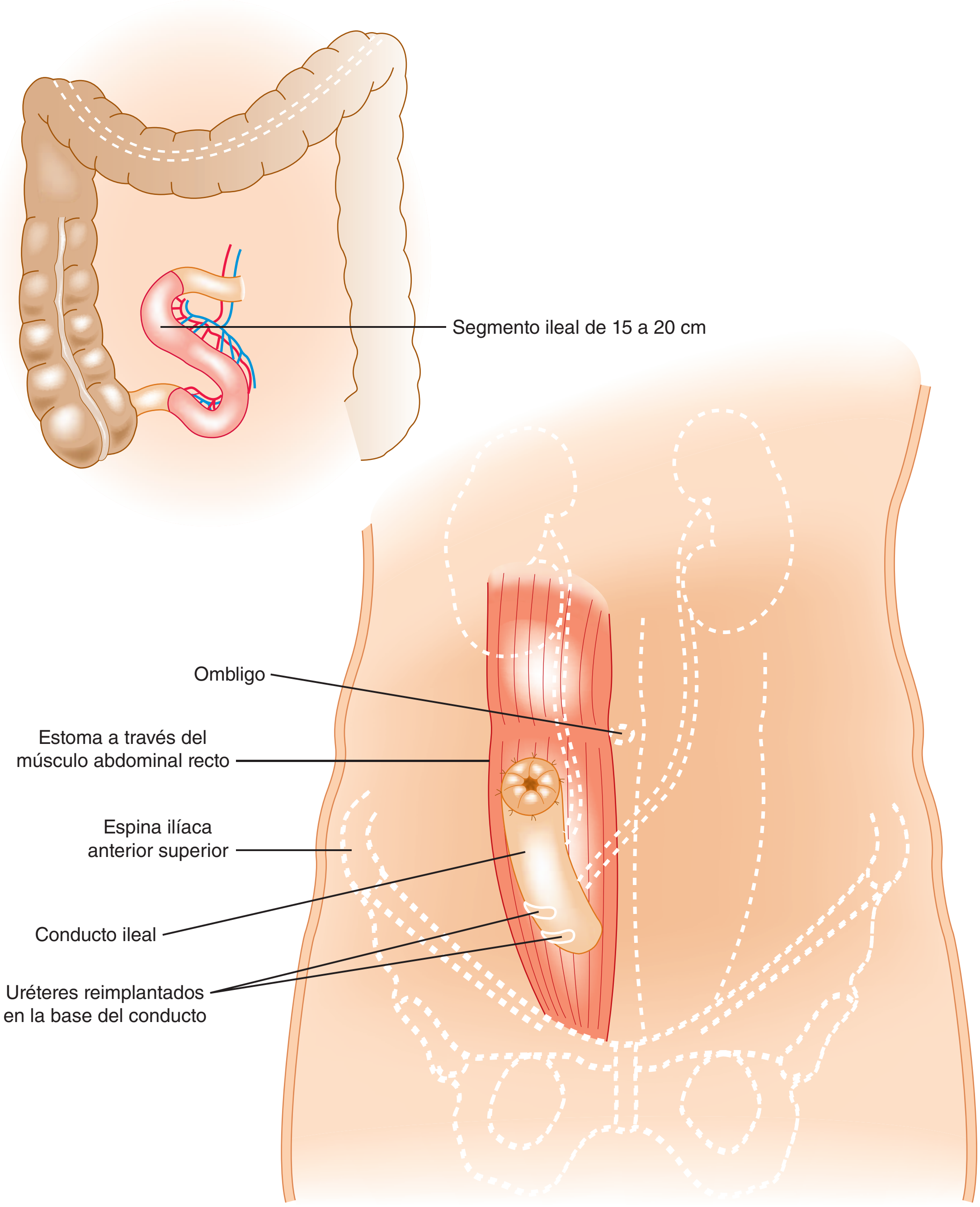
Conducto colónico

Hay varias ventajas en el uso del intestino grueso para la construcción de conductos urinarios: las anastomosis ureterointestinales sin reflujo se realizan con facilidad, con lo que puede evitarse el efecto nocivo del reflujo en las vías urinarias superiores (Richie y Skinner, 1975); la estenosis del estoma es poco común, por el amplio diámetro del intestino grueso; la absorción de electrólitos es limitada, y la irrigación sanguínea al colon transverso y sigmoide es abundante, lo que permite la colocación del conducto arriba o abajo del abdomen, dependiendo de la integridad y condición de los uréteres. El uso del colon transverso para la construcción del conducto es muy adecuado en individuos que han recibido irradiación pélvica extensa o cuando los uréteres medio y distal están ausentes.

La irrigación sanguínea del colon transverso se basa en la arteria cólica media. El epiplón mayor se separa de la superficie superior del colon transverso, y se selecciona un segmento del intestino, por lo general de 15 cm de longitud, para el conducto (figura 25.2). Se hacen incisiones mesentéricas cortas y el colon se divide en sentido proximal y distal. Una vez que el conducto está aislado, se restablece la continuidad intestinal. El extremo proximal del conducto se cierra y fija en la línea media, en sentido posterior. Los uréteres se introducen a través de pequeñas incisiones en el peritoneo posterior y se reimplantan en la base del conducto. El estoma puede colocarse en el lado derecho o izquierdo del paciente.

Un conducto sigmoide se construye de manera similar. Debe tenerse mucho cuidado de preservar la irrigación sanguínea al seleccionar con cuidado un segmento con buena perfusión y al hacer incisiones mesentéricas cortas. El conducto se coloca en sentido lateral al colon sigmoide, que se ha vuelto a aproximar. Entonces se completan la reimplantación ureteral y la construcción del estoma.

Los uréteres pueden reimplantarse en el intestino grueso en un túnel de la submucosa sin reflujo o de manera terminoterminal con reflujo. Puede crearse un túnel de la submucosa al hacer una incisión en la tenia, arriba de la mucosa del intestino grueso, a una distancia de 3 a 4 cm. Se retira un


Segmento ileal de 15 a 20 cm
Ombligo
Estoma a través del músculo abdominal recto
Espina ilíaca anterior superior
Conducto ileal
Uréteres reimplantados en la base del conducto

▲ **Figura 25.1.** Conducto ileal.

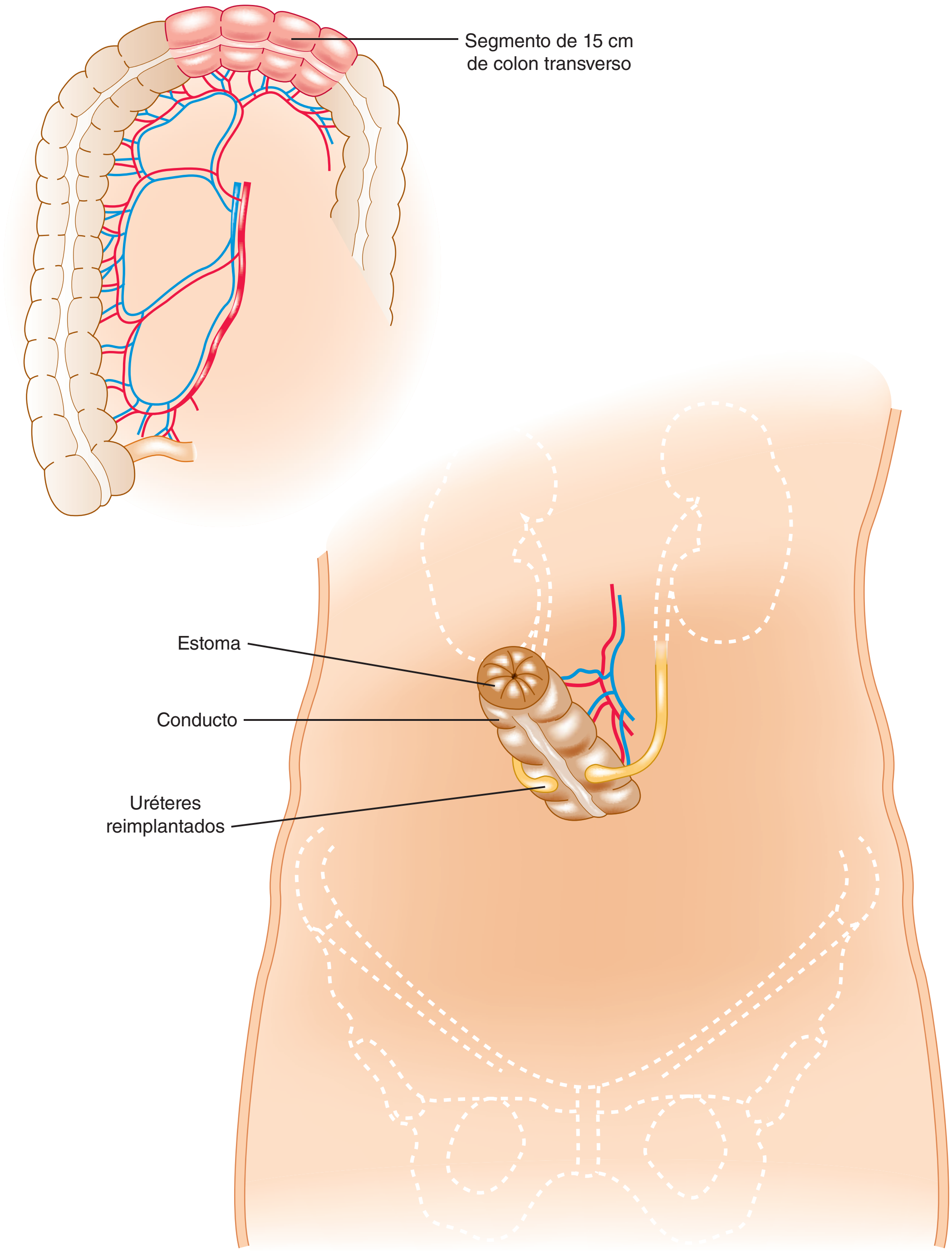
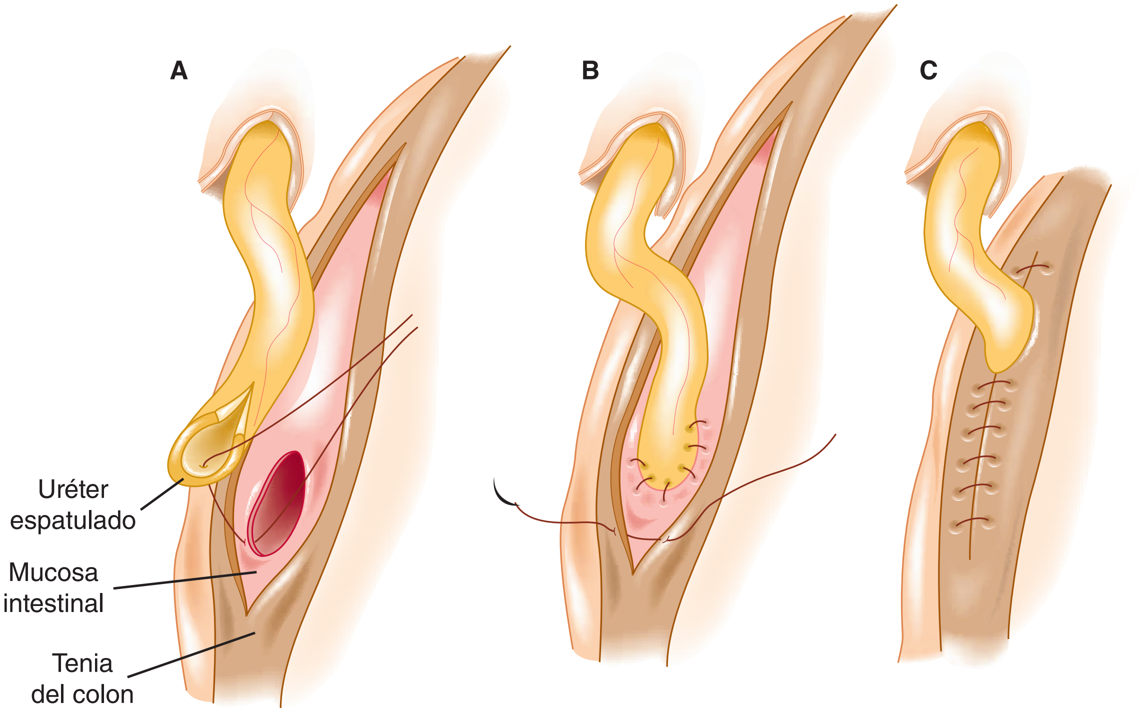

Segmento de 15 cm
de colon transverso
Estoma
Conducto
Uréteres
reimplantados

Figura 25.2. Conducto colónico transverso.



▲ **Figura 25.3.** Creación de un túnel de submucosa en la pared del colon para evitar reflujo ureteral de la orina. ***A:*** incisión en la tenia del colon. ***B:*** anastomosis del uréter distal con la mucosa del intestino grueso. ***C:*** capa muscular (tenia) aproximada sobre el uréter.

"botón" de mucosa, y el uréter se anastomosa a la mucosa intestinal. La capa muscular de la tenia se vuelve a acercar al uréter para completar el túnel (figura 25.3).

DERIVACIÓN URINARIA CONTINENTE Y SUSTITUCIÓN DE VEJIGA

▶ Consideraciones generales

Se han desarrollado varios procedimientos para construir sustitutos de la vejiga o depósitos urinarios continentes que excluyen la necesidad de un dispositivo externo de recolección urinaria. Estos depósitos o sustitutos de la vejiga están compuestos por tres segmentos: anastomosis ureterointestinal (extremidad aferente), el propio depósito y el conducto que lleva la orina del depósito a la superficie (mecanismo de continencia eferente). Los sustitutos de la vejiga dependen de que la uretra y el esfínter estén intactos para que proporcionen resistencia a la salida y lleven la orina al meato uretral. En hombres y mujeres con uretras afectadas por cáncer o que no son funcionales a causa de enfermedades benignas, puede construirse un mecanismo de continencia eferente con el apéndice o segmentos cortos de intestino en punta, invaginado o reimplantado.

La decisión de proceder con el reemplazo de la vejiga depende del riesgo de recurrencia uretral y de la continencia del paciente. A hombres y mujeres con riesgo bajo de recurrencia uretral y quienes tienen esfínteres urinarios intactos se les debe considerar para reemplazo, más que para la construcción de un depósito urinario continente. El riesgo de ocurrencia o recurrencia uretral en hombres sometidos a cistectomía radical es de 6.1 a 10.6%. Al parecer, el carcinoma *in situ* y la multifocalidad tumoral son los factores de riesgo de afectación de tumor prostático uretral en hombres con cáncer vesical (Nixon, *et al.*, 2002). Aunque la enfermedad uretral prostática es un factor de riesgo para recurrencia uretral, evidencia reciente sugiere que la derivación ortotópica puede considerarse en quienes sólo tienen afectación uretral prostática proximal y márgenes uretrales negativos en la cistectomía (Iselin, *et al.*, 1997). Aunque el reemplazo ortotópico de la vejiga estuvo un tiempo reservado a hombres, ahora también se realiza de manera común en mujeres (Stein, *et al.*, 1997). Las mujeres con cáncer vesical cuyos tumores no están localizados en el cuello de la vejiga y que tienen margen uretral claro en el momento de la cistectomía son candidatas para este procedimiento. Casi 66% de las pacientes sometidas a cistectomía radical para el tratamiento de cáncer vesical están en este grupo (Stein, *et al.*, 1995, 1998a; Stenzl, *et al.*, 1995). La inspección intraquirúrgica y la evaluación del corte congelado del cuello de la vejiga limitan el riesgo de recurrencia uretral.

Los segmentos intestinales deben abrirse y remodelarse (destubularizarse) para interrumpir las contracciones normales de alta presión del intestino intacto (Hinman, 1988). Se prefiere un radio grande, porque produce un depósito con capacidad geométrica y menor presión. Los depósitos continentes y los sustitutos de vejiga pueden hacerse de intestino delgado, intestino grueso, o una combinación de ambos. Aunque la sustitución de vejiga se percibe como un procedimiento más complejo, estudios han demostrado índices de complicación y reoperación similares a los de la derivación urinaria del conducto ileal en manos de cirujanos experimentados (Gburek, *et al.*, 1998; Parekh, *et al*, 2000). Los resultados a largo plazo del reemplazo de vejiga muestran excelentes resultados funcionales (Abol-Enein y Ghoneim, 2001; Elmajian, *et al.*, 1996; Hautmann, *et al.*, 1999; Stein, *et al.*, 1997; Stenzl, *et al.*, 2001; Steven y Poulsen, 2000). Puede esperarse continencia diurna en 87 a 100% de hombres y 82 a 100% de mujeres. La continencia nocturna se alcanza en 86 a 94% de hombres y 72 a 82% de mujeres. Casi todos los hombres pueden orinar por completo, mientras que de 25 a 50% de las mujeres requieren sondaje intermitente para vaciar por completo la neovejiga. Está más allá del alcance de este capítulo revisar todas las técnicas y las modificaciones menores; en cambio, se revisan las técnicas más comunes y los principios generales de la derivación continente.

Ureterosigmoidostomía

La primera anastomosis directa de los uréteres en el colon intacto fue realizada por Smith en 1878 (Smith, 1879). Peritonitis (de fuga fecal) y pielonefritis (de infección ascendente y constricción de la anastomosis ureteral) llevaron al principio a índices de mortalidad quirúrgica muy elevados. Al reconocer que la infección ascendente del recto en el riñón era un problema importante, los cirujanos desarrollaron técnicas para reimplantar los uréteres en el colon de una manera que evitaba el reflujo. Ya que los pacientes retienen grandes cantidades de orina y materia fecal al mismo tiempo en el recto, el aseguramiento de la adecuada función del esfínter rectal es importante en el entorno prequirúrgico. Como el amoniaco puede absorberse a través de la superficie intestinal, no debe usarse este procedimiento en personas con hepatopatía, pues pueden estar en mayor riesgo de encefalopatía hiperamonémica. A los sujetos con enfermedades primarias del colon o que han recibido irradiación pélvica extensa se les debe someter a formas alternas de derivación.

Los uréteres se identifican en las arterias ilíacas primitivas, o debajo de ellas. Se realiza una incisión en el peritoneo suprayacente y los uréteres se movilizan con cuidado para preservar su irrigación sanguínea. Se selecciona un sitio bajo en el colon sigmoide para reimplantación ureteral. Los uréteres se reimplantan por separado en la respectiva tenia ipsolateral, mediante las técnicas antirreflujo descritas antes. El peritoneo se sutura sobre la anastomosis ureteral completada (figura 25.4).

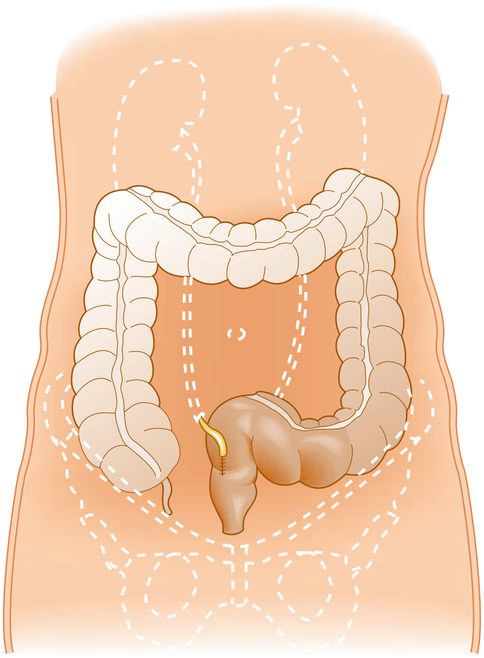


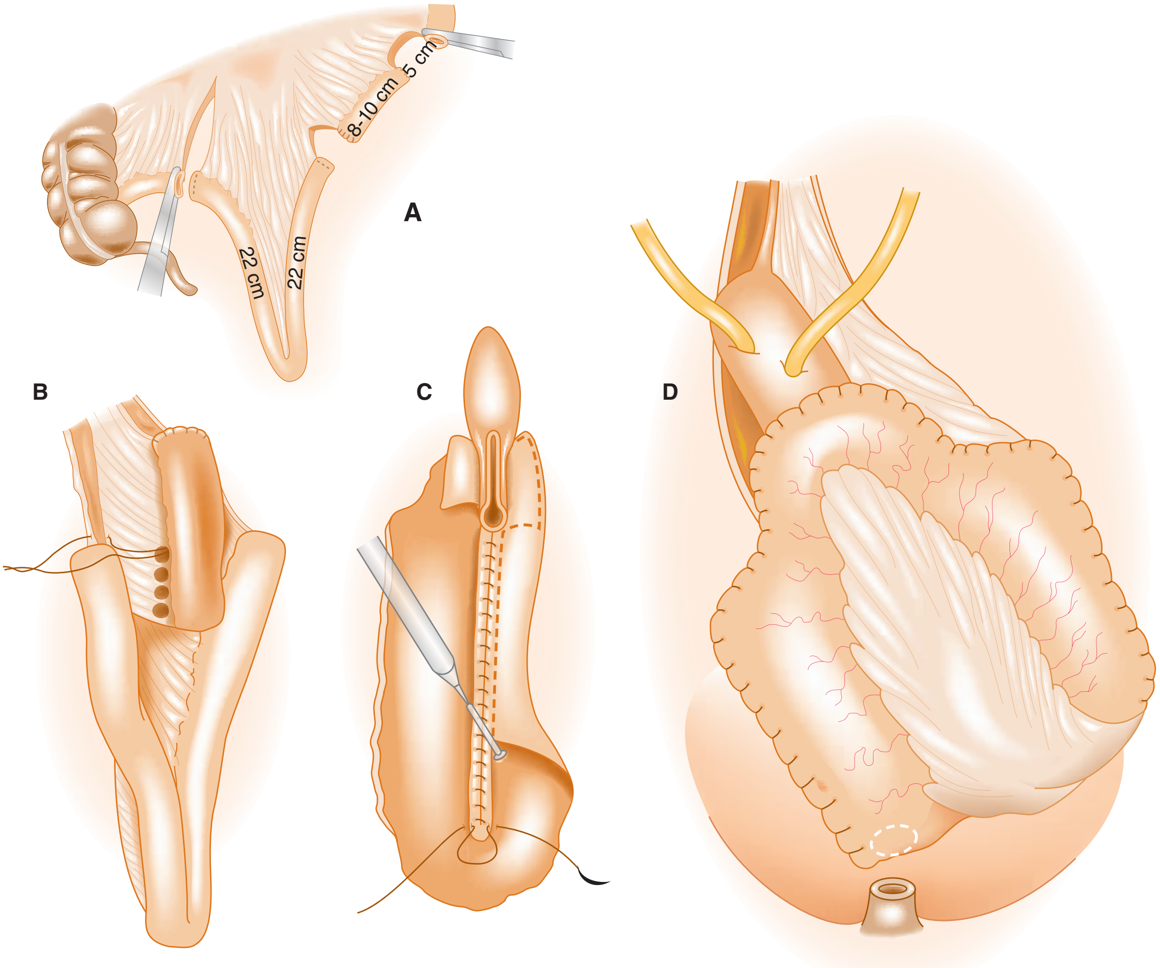
Figura 25.4. Ureterosigmoidostomía.

Una complicación de la ureterosigmoidostomía que preocupa de manera particular es el desarrollo de adenocarcinoma en el sitio donde se han reimplantado los uréteres en el intestino delgado. La incidencia de adenocarcinoma en el sitio de la anastomosis es incierta, pero, al parecer, su valor aumenta miles de veces en pacientes sometidos a ureterosigmoidostomía respecto de individuos que no han experimentado esa operación. El periodo de inducción varía, pero puede ser de casi 20 años; por tanto, el riesgo es muy alto en personas jóvenes. Estudios experimentales muestran que el desarrollo de adenocarcinoma parece dependiente de la cercanía entre orina, heces, urotelio y epitelio colónico. A todos los sometidos a ureterosigmoidostomía se les debe aconsejar acerca de someterse a una sigmoidoscopia anual, a partir del quinto año después del procedimiento, y en cualquier moento en que se observe hemorragia gastrointestinal oculta o macroscópica, o un cambio importante en los hábitos de defecación.

Depósitos construidos de intestino delgado

Nils Kock fue responsable del desarrollo temprano y continuo de un depósito urinario continente elaborado por completo de intestino delgado (Kock, *et al.*, 1982; Nieh, 1997). Este depósito incluye válvulas tipo pezón como extremos proximal y distal del recipiente, para evitar reflujo uretérico (en sentido proximal) e incontinencia (distal). El depósito de Koch ya no se usa, por la alta incidencia de complicaciones relacionadas con las válvulas.

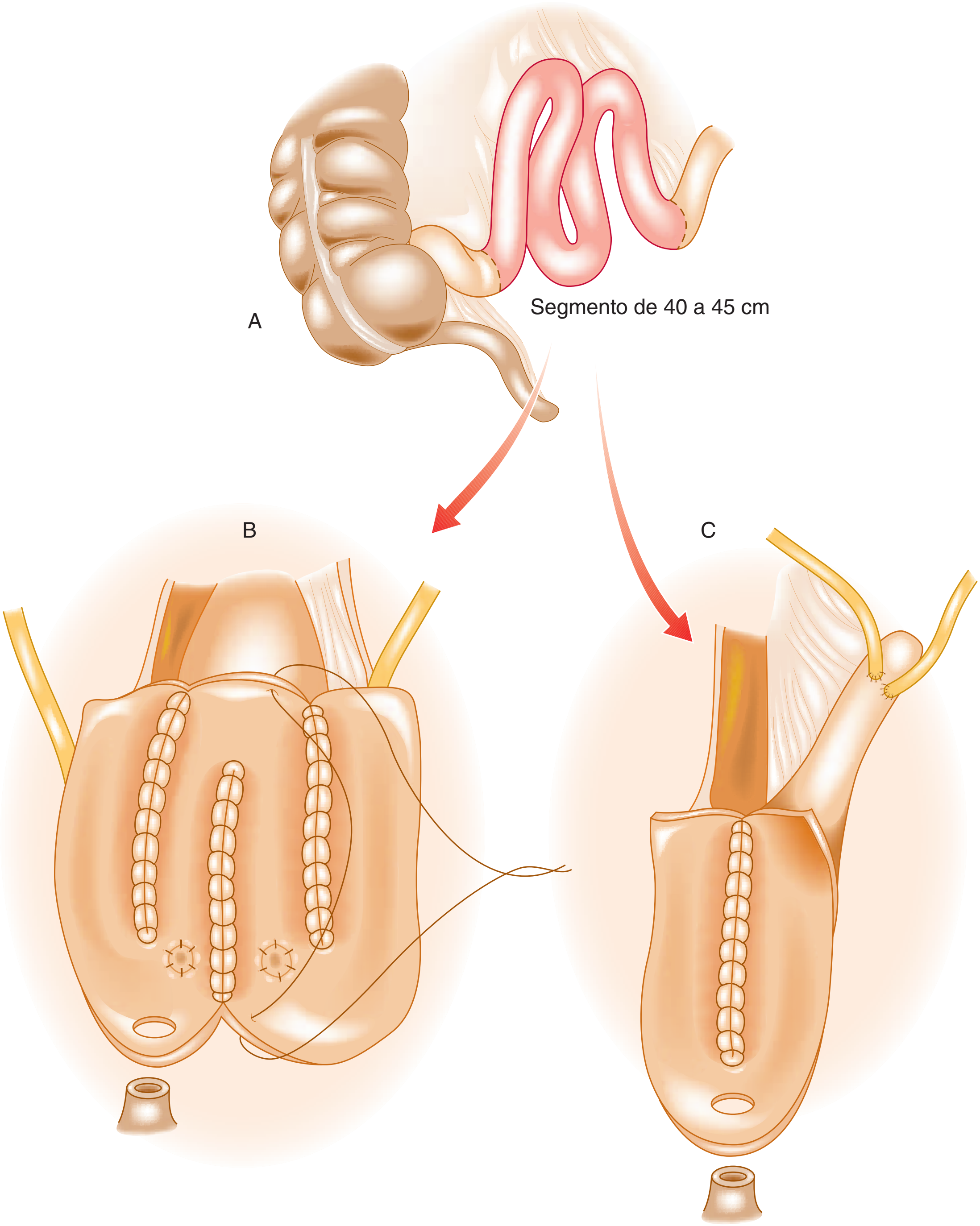
Como un intento por reducir el índice de complicación relacionado con el pezón antirreflujo aferente invaginado de la neovejiga ileal de Kock, Stein y colaboradores (1998b) describen una técnica antirreflujo innovadora (figura 25.5). Este nuevo depósito, la bolsa en T, tiene varias ventajas importantes sobre la neovejiga ileal de Kock: 1) requiere un segmento más pequeño de íleon para crear la técnica antirreflujo; 2) el mecanismo antirreflujo recubierto por la capa serosa elimina la necesidad de invaginación; 3) la irrigación



▲ **Figura 25.5.** Construcción de una bolsa en T. ***A:*** se aíslan dos tramos de intestino delgado. Una parte forma el depósito; la más pequeña y proximal forma el segmento antirreflujo. ***B:*** la parte más grande del depósito se dobla en V. El segmento más pequeño, antirreflujo, se fija a la capa serosa de la parte del depósito. ***C:*** el segmento antirreflujo se ha abierto y dispuesto en punta con un dispositivo de engrapado. Los segmentos ileales seleccionados para la porción de depósito de la bolsa se unen por la parte anterior y luego se abren, exponiendo la mucosa. A medida que la abertura alcanza el ostium del segmento antirreflujo, las incisiones se llevan en sentido lateral y se crean colgajos amplios que pueden cerrarse sobre el ostium para cubrir el segmento antirreflujo en punta. ***D:*** se cierra la parte del depósito.

sanguínea se preserva mejor, y 4) la orina no entra en contacto con la porción implantada del íleon.

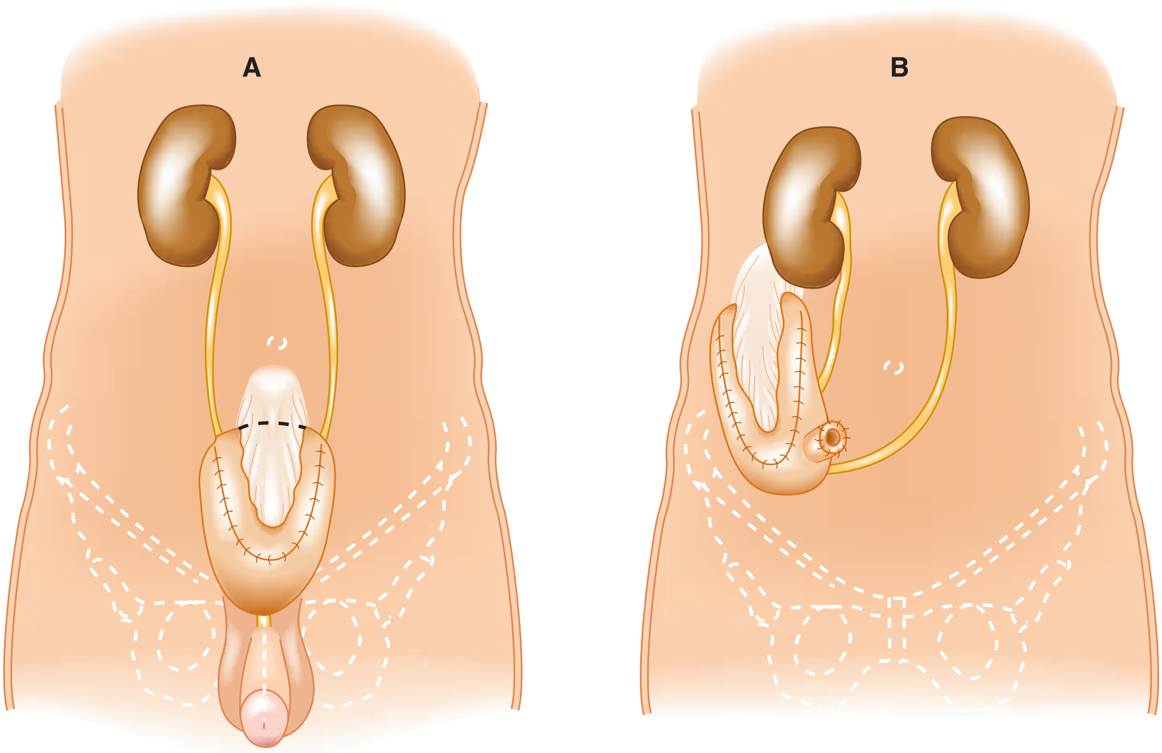
Camey describió una técnica de sustitución de vejiga en que un segmento intacto de íleon se anastomosaba de manera directa a la uretra (Lilien y Camey, 1984). Un segmento de 40 cm de íleon se aislaba del tubo gastrointestinal, y su punto medio se anastomosaba sin tensión, de manera directa a la uretra. Los uréteres se reimplantaban en uno de los extremos del segmento ileal, de manera que no se permitía el reflujo. Sin embargo, la falla en destubularizar el segmento ileal llevó a una elevada incidencia de incontinencia urinaria, en comparación con los modos sustitutos de los segmentos destubularizados del intestino delgado (Hautmann, *et al.*, 1999; Studer y Zingg, 1997). Es posible destubularizar y doblar segmentos de 40 a 60 cm de íleon en depósitos con forma de U, S o W, que pueden conectarse de manera directa a la uretra (figura 25.6). Los uréteres se reimplantan de manera directa en un tramo corto del íleon, en el extremo proximal del segmento intestinal, aislados a manera de derivación que no está destubularizada. Las anastomosis uretéricas terminoterminales en este segmento isoperistáltico de íleon previenen el reflujo. Con el tipo de Hautmann de neovejiga ileal (configuración en W), pueden dejarse intactos los segmentos sin tubularizar del íleon en cualquier extremo de la W e implantar los uréteres de manera individual en cada uno de esos tramos. Esto facilitaría la disección del uréter, si se requiere una nefroureterectomía ulterior por recurrencia de tumor de vías superiores. El diámetro mayor y la menor presión de estos depósitos, en comparación con los del intestino sin destubularizar, han llevado a mejores índices de continencia.



▲ **Figura 25.6.** Sustitutos de la vejiga construidos por completo de intestino delgado. ***A:*** se seleccionan 45 cm de intestino delgado. ***B:*** el intestino delgado se abre y se modela en forma de W. Los uréteres se reimplantan en la segunda y tercera extremidades del depósito, y éste se une a la uretra. ***C:*** el intestino delgado se dobla en forma de J, sin abrir la parte más proximal del segmento. Los uréteres se reimplantan en el segmento ileal intacto del depósito, y éste se une a la uretra.

▶ Depósitos construidos con intestino grueso

Varios investigadores han descrito el uso de segmentos del intestino grueso solo o combinaciones de segmentos de los intestinos delgado y grueso a manera de depósitos urinarios (Bihrle, 1997; Lampel, *et al.*, 1996). Se han construido sustitutos de la vejiga con segmentos de intestino destubularizados de la región ileocecal o el colon sigmoide. El uso del colon ascendente y el íleon terminal para construir depósitos urinarios continentes se ha vuelto muy común. El ciego y el colon ascendente se destubularizan y se remodelan o aumentan con el intestino delgado para conseguir un depósito esférico. Los uréteres se reimplantan de manera que no



▲ **Figura 25.7.** Uso del segmento ileocecal para construir (**A**) un sustituto de la vejiga unido a la uretra o (**B**) un depósito urinario continente colocado en el abdomen mediante íleon terminal adaptado como estoma.

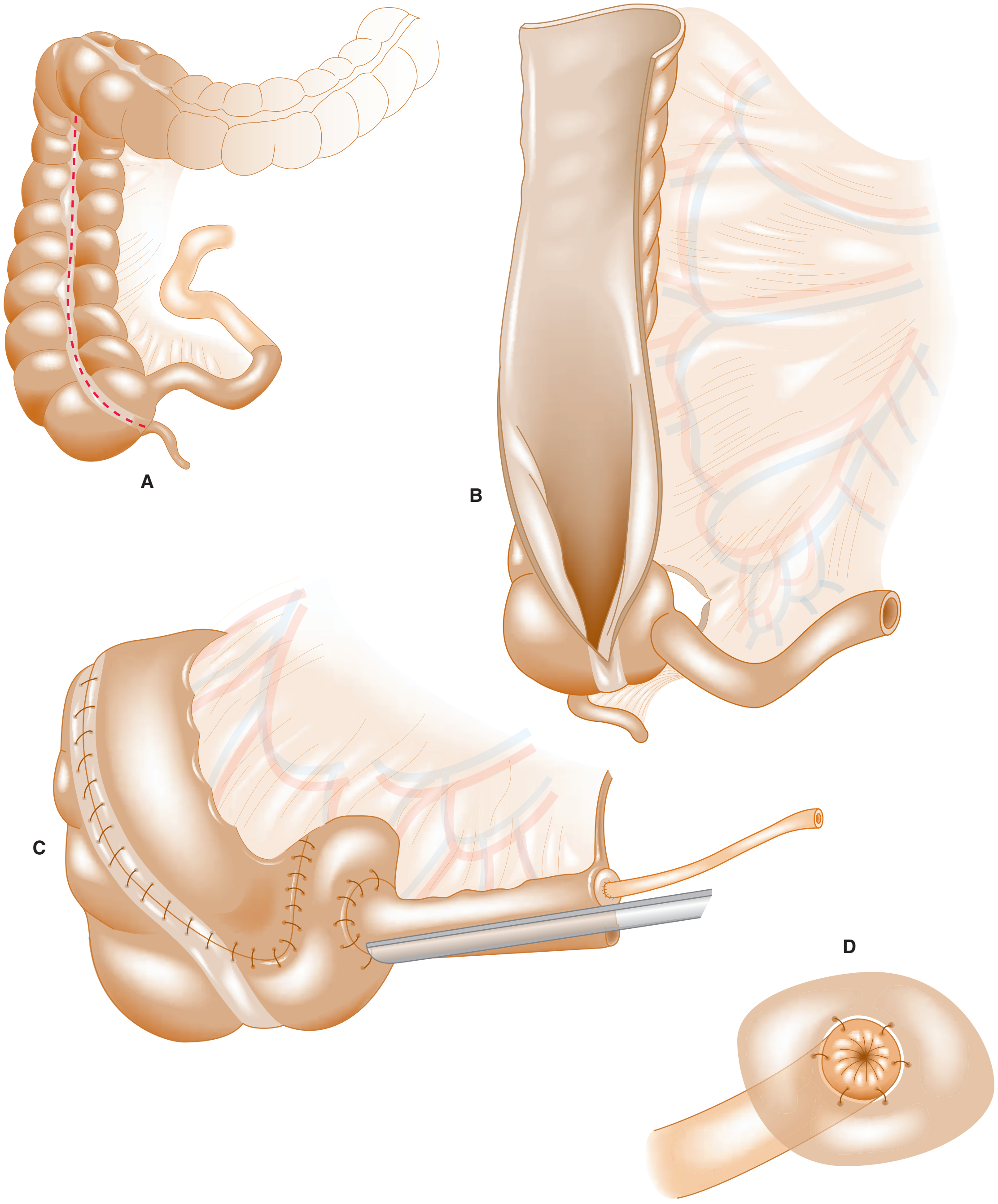
permitan el reflujo (figura 25.7). El depósito puede anastomosarse de forma directa a la uretra. En mujeres o en hombres que requieren ureterectomía, un estoma continente, cateterizable, puede modelarse a partir del apéndice, o del extremo más delgado del íleon (figura 25.8).

Cuidado posquirúrgico

Esta etapa varía dependiendo del método de derivación urinaria o sustitución de la vejiga. Al igual que con todos los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor, la ambulación temprana, el uso de medias de compresión intermitente y la espirometría por incentivos pueden usarse para prevenir émbolos pulmonares o complicaciones respiratorias. Las sondas nasogástricas son opcionales y pueden utilizarse en personas con distensión abdominal, náusea y emesis. Deben vigilarse los electrólitos y la creatinina en suero después de la intervención, para prevenir el desarrollo de anormalidades metabólicas. Si se han colocado endoprótesis ureterales en una sola J, por lo general se retiran un poco después del quinto día tras la intervención; las endoprótesis en doble J pueden permanecer en el lugar hasta por tres semanas en individuos con neovejigas. Los depósitos urinarios continentes y los sustitutos de vejiga producen moco. Deben irrigarse de manera regular en el periodo posquirúrgico, para evitar la acumulación de tales secreciones. La producción de dicho material disminuye con el tiempo, y en última instancia la irrigación se vuelve innecesaria. La vigilancia de las vías urinarias superiores en espera de hidronefrosis debe realizarse de manera regular usando ecografía o tomografía computarizada. En el periodo posquirúrgico temprano se hace la evaluación inicial de las vías urinarias superiores. Si no se encuentra dilatación, se somete al paciente a estudio de imagenología repetida anual o de acuerdo con lo que dicten los protocolos de vigilancia para la etapa de cáncer vesical.

COMPLICACIONES

Por lo general, las complicaciones después de la derivación urinaria, la sustitución de vejiga o la derivación urinaria continente suelen ser producto de la técnica quirúrgica, el proceso de la enfermedad y su tratamiento, la edad del paciente y la duración del seguimiento (Carlin, *et al.*, 1997; Gburek, *et al.*, 1998). Las complicaciones tempranas, que son poco comunes (ocurren en 10 a 20% de los pacientes), incluyen hemorragia excesiva, obstrucción intestinal-ileal, extravasación urinaria e infección. Las complicaciones tardías (10 a 20% de los casos) son trastornos metabólicos, problemas con el estoma (estenosis o hernia), pielonefritis y cálculos. En raras ocasiones ocurre la ruptura espontánea de la neovejiga, tal vez por distensión excesiva o traumatismo abdominal cerrado (Nippgen, *et al.*, 2001). Estos casos suelen presentarse con peritonitis y dolor abdominal agudo. Puede ocurrir perforación de las derivaciones cutáneas continentes relacionada con sondaje vigoroso.



▲ **Figura 25–8.** ***A:*** depósito urinario continente construido a partir del segmento ileocecal. ***B:*** intestino destubularizado. ***C:*** estoma construido al reducir el extremo del íleon terminal con un instrumento de engrapado intestinal o con suturas. ***D:*** estoma completado.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Líquidos, electrólitos, nutrientes y productos de desecho excretados o absorbidos suelen cruzar la pared intestinal. Las anormalidades metabólicas pueden presentarse cuando segmentos intestinales se interponen en las vías urinarias. Como ya se comentó, el uso del yeyuno puede producir acidosis metabólica hiponatrémica, hipoclorémica e hiperpotasémica hasta en 40% de los pacientes. El yeyuno no puede mantener gradientes de soluto grandes, de modo que grandes cantidades de agua y soluto atraviesan su pared. El sodio y el cloro se excretan con rapidez en el conducto, y el potasio se absorbe de manera pasiva. Se produce aldosterona, lo que provoca reabsorción de hidrógeno y excreción de potasio en el túbulo distal del riñón, con la consecuente acidosis y desplazamiento del potasio de los almacenes intracelulares del cuerpo. A medida que se pierde agua en el líquido extracelular, el volumen se reduce, al igual que la filtración glomerular. Se activa el sistema renina–angiotensina, lo que estimula aún más la secreción de aldosterona. La urea puede absorberse de la luz yeyunal, lo que (con la deshidratación) contribuye a azoemia. Este síndrome suele caracterizarse en el aspecto clínico por náusea, vómito, anorexia y debilidad muscular.

La patogenia y naturaleza de las anormalidades metabólicas que ocurren después de la incorporación del íleon o colon en las vías urinarias difieren de las relacionadas con los conductos yeyunales. Cuando se usan estos segmentos, el sodio y el cloro se absorben a través de la superficie intestinal. Se absorbe un poco más de cloro que de sodio, lo que produce pérdida neta de bicarbonato en la luz intestinal. La insuficiencia renal preexistente contribuye al desarrollo y la gravedad del trastorno, al igual que una gran superficie intestinal y un tiempo de contacto prolongado. La acidosis hiperclorémica es más común en pacientes sometidos a ureterosigmoidostomía que en los sometidos a construcción simple de conducto empleando el íleon o el colon, debido a la superficie más amplia y un tiempo de contacto más prolongado con orina en las ureterosigmoidostomías. La acidosis metabólica hiperclorémica puede manifestarse en el aspecto clínico como debilidad, anorexia, vómito, respiración de Kussmaul y coma. Una posible complicación a largo plazo de la acidosis crónica puede reducir el contenido de calcio óseo y favorecer la osteomalacia (Kawakita, *et al.*, 1996; McDougal, *et al.*, 1988).

Las sales biliares son importantes para la digestión de grasas y la absorción de vitaminas A y D. El metabolismo de las sales biliares puede verse alterado después de la resección ileal (Olofsson, *et al.*, 1998). La resección de pequeños segmentos del íleon puede relacionarse con malabsorción leve y esteatorrea por elevación de las concentraciones de sales biliares entregadas al colon. Dicho aumento lleva a menor absorción colónica de agua y electrólitos. La resección de grandes tramos de íleon puede reducir la reabsorción de sal biliar a niveles muy bajos, lo que lleva a una considerable malabsorción de grasas. El tiempo de tránsito intestinal puede reducirse aún más mediante la resección de la válvula ileocecal. La colestiramina puede usarse para tratar diarrea secretora de sal biliar. Si persiste la diarrea, puede resultar eficaz la adición de fármacos como la loperamida, que disminuye la movilidad intestinal y aumenta el tiempo de tránsito. La colelitiasis también puede ser más común después de las resecciones del íleon.

La deficiencia de vitamina B_{12} puede ser resultado de resección gástrica o ileal (Fujisawa, *et al.*, 2000b; Terai, *et al.*, 1997). Ya que es posible que los almacenes de B_{12} duren años, su deficiencia no se hace evidente durante mucho tiempo después de la cirugía intestinal. El déficit de B_{12} produce anemia megaloblástica y parestesias de nervios periféricos. Las concentraciones de esta vitamina pueden evaluarse en pacientes después de la resección ileal o gástrica. Como opción, el reemplazo anual mediante inyección de vitamina B_{12} es adecuado en quienes se observa deficiencia.

Estoma

Mucha de la insatisfacción de los pacientes con derivación urinaria puede atribuirse a complicaciones del estoma. La construcción de éste es muy importante en procedimientos en que una bolsa está sujeta a desgaste. Resulta esencial la construcción cuidadosa del estoma, como ya se delineó (Fitzgerald, *et al.*, 1997). Es posible evitar la mayoría de los problemas de la piel peristomática mediante la colocación adecuada, buena técnica quirúrgica y vigilancia regular por parte de personal de enfermería especializado en cuidado y seguimiento de ostomía (Enterostomal Therapy Nurse; cuidado de lesión, ostomía y continencia [WOCN]). Las complicaciones relacionadas con el estoma pueden separarse en: 1) complicaciones estomáticas (necrosis, estenosis, hernia, retracción o prolapso), y 2) complicaciones peristomáticas (dermatitis relacionada con infecciones micóticas, reacciones alérgicas al contacto, traumatismo mecánico y dermatitis por contacto que con el tiempo lleva a incrustaciones alcalinas en la piel a causa de la orina). A menudo están relacionadas, porque la colocación de una bolsa en un estoma estenótico suele dificultarse, lo que lleva a irritación crónica de la piel. Los índices de complicaciones estomáticas y peristomáticas externas van de 15 a 65% (Szymanski, 2010). La probabilidad de estenosis estomática aumenta con el tiempo. Este trastorno puede llevar a la elongación del conducto y a obstrucción de las vías urinarias. Puede diagnosticarse con relativa facilidad al sondear el estoma y medir el volumen de orina residual. Se corrige mediante revisión del estoma. La herniación parastomática tiende a ocurrir como una complicación demorada en 5 a 28% de los casos (Franks y Hrebinko, 2001; Symanski, *et al.*, 2010). Una causa es la ubicación del estoma en sentido lateral al músculo recto, lo que elimina el soporte circular proporcionado por el manguillo del músculo alrededor del estoma. Por lo general, la hernia tiende a ocurrir alrededor de la parte superolateral del estoma. La colocación del estoma de modo que el conducto atraviese el músculo del recto no siempre reduce la posibilidad de hernia parastomática (Gray, 2005). Suele notarse algún grado de protuberancia estomática sin una hernia en la mayoría de los pacientes con conductos. La reparación de una hernia estomática requiere refuerzo de la fascia del músculo recto con malla, ya sea intraperitoneal, a través de la incisión en la línea media previa o de una incisión lateral al estoma. En algunos casos, puede ser necesario mover el estoma a un nuevo sitio, de preferencia al área contralateral de la pared abdominal. Los índices de recurrencia que siguen a la reparación de la hernia solían ser altos, pero han declinado de manera considerable a 0 a 7% en series recientes (Franks y Hrebinko, 2001; Ho y Fawcett, 2004).

La irritación o las infecciones de la piel son más comunes en procedimientos en que un dispositivo está desgastado y hay contacto prolongado de la piel con la orina. La piel de algunos pacientes puede ser sensible a los adhesivos.

Los problemas con el estoma o la piel se reducen al máximo al seleccionar un sistema de bolsas adecuado. Las bolsas de uso extendido proporcionan mejor protección de la piel a causa de su mejor adhesión y la absorción demorada de humedad (Colwell, 2005). Un resumen del tratamiento de los trastornos parastomáticos se presenta en el cuadro 25.1.

La complicación estomática más preocupante de los dispositivos urinarios externos es la fuga inesperada de la bolsa. Esto suele deberse a la inadecuada aplicación de la bolsa, pero también a mala construcción del estoma. Con un estoma construido y localizado de manera correcta, la elección de la bolsa es más o menos simple y suele resolverse con base en la preferencia del paciente. Factores que deben tomarse en cuenta cuando se selecciona una bolsa incluyen la destreza y la preferencia del enfermo, los recursos disponibles y la construcción del estoma. Las bolsas tienen una barrera adhesiva que se une a la piel y un recipiente que recolecta la orina. Se hace una abertura en medio de la barrera de piel, con un corte que debe tener un diámetro apenas mayor que el estoma (para evitar la erosión del mismo o el contacto prolongado de la piel con la orina), por lo general de un poco más de 3 mm a cada lado, a menos que se retraiga el estoma, o en el nivel de la piel, de modo que ese acceso esté más seguro si hay un poco más de 6 mm de seguridad a cada lado para evitar la socavación (Doughty, 2005).

En su mayoría, los pacientes prefieren usar bolsas de recolección urinaria desechables. Las de una pieza son para

Cuadro 25.1. Problemas de la piel peristomática y su tratamiento.

Problema/descripción	Causa	Tratamiento
Infecciones micóticas/dermatitis levaduriforme. • Por lo general, exantema circular confluente (pápulas y pústulas finas) con lesiones satélite. Puede ser prurítica.	• Sobrecrecimiento de levaduras en la piel expuesta a humedad excesiva (abertura muy grande de la barrera, fuga de la bolsa).	• Polvo antimicótico o tratamiento con fluconazol.
Dermatitis alérgica por contacto. • Área de eritema, prurito, ampollas, o una combinación de ellas que corresponde a alérgeno.	• Reacción alérgica en paciente sensitivo. • Una vez que la reacción alérgica es crónica, resulta más difícil tratar e identificar irritantes.	• Identificar irritantes (prueba epicutánea) y descontinuar el producto. • Aplicar crema de hidrocortisona por un periodo corto para reducir la reacción cutánea. • Antihistaminas tópicas (gel de difenhidramina). • Evitar solventes y jabones bajo la bolsa.
Traumatismo mecánico. • Eliminar el recubrimiento epitelial de la piel peristomática sin exantema o prurito.	• Cambio frecuente o excesivo de la bolsa, que lleva a desprendimiento de piel. • Presión traumática del cinturón o convexidad. • Abuso de cinta adhesiva alrededor de la barrera.	• Reducir al máximo los cambios de bolsas. • Estimular el cuidado gentil de la piel o uso de sellador protector. • Considerar bolsas no adhesivas (usadas con cinturón).
Lesiones dérmicas seudoverrugosas. • Lesiones maceradas con verruga elevada alrededor del estoma. Pueden causar hemorragia y dolor. • Complicación tardía.	• Contacto de la orina con la piel peristomática en periodos largos. • A medida que las lesiones se desarrollan, a menudo los pacientes agrandan la abertura, lo que complica el problema.	• Asegurar la apertura correcta de la bolsa. • El paciente debe cubrir lesiones al principio, para resolución. Luego tiene que cambiar su bolsa con más frecuencia, hasta que las lesiones se hayan resuelto.
Hernia peristomática. • Bulto reducible bajo el estoma o alrededor de él.	• No queda claro en este momento. Puede estar relacionado con el tamaño de la abertura creada en el momento de la cirugía. • Puede evitarse al colocar el estoma dentro de la vaina del músculo abdominal recto.	• Sistema de bolsa flexible. • Reparación quirúrgica con malla o reubicación (tiende a recurrir). • Cinturón de soporte de hernia aplicado mientras la lesión se reduce.
Incrustación alcalina. • Depósitos de cristales en piel peristomática expuesta.	• Aumento de la ingesta de líquidos orales.	• Acidificar la orina con 1 g de ácido ascórbico al día. • Humedecer 20 minutos en vinagre en el momento del cambio de la bolsa.

Nota: el paciente debe recibir el servicio de una enfermera especializada en heridas, ostomía y continencia (WOCN), si está disponible.

un solo uso. Los sistemas de dos partes permiten que el paciente retire la bolsa dejando intacta la barrera de piel. Un dispositivo de recolección más grande suele adjuntarse a la bolsa por la noche.

Continencia y función urinaria

Una de las complicaciones tardías más comunes de la derivación urinaria continente es la incontinencia urinaria que puede ocurrir después de derivación cutánea y en neovejigas. En especial, la incontinencia nocturna es un problema con estas últimas y puede presentarse en 20 a 50% de los pacientes (Lee, *et al.*, 2003; Meyer, *et al.*, 2004). La incontinencia diurna ocurre en menos de 10 a 33%. Los índices reportados de continencia son más altos con la bolsa en T: en casi 87% (diurna) y 72% (nocturna) (Stein, 2004). Las amplias variaciones en los índices reportados surgen de las definiciones variables de continencia. La mejora en este aspecto se observa con el tiempo y la capacidad creciente de la neurovejiga, que alcanza 92% para el día y 80% en la noche durante dos años (Studer, 1996). La capacidad de la vejiga aumenta de manera gradual y se estabiliza para contener más de 450 cc. La continencia también mejora con el tiempo en estos pacientes (Permenis, 2004). La micción incompleta puede ocurrir en un pequeño porcentaje de sujetos que requieren autosondaje a largo plazo. Las mujeres sometidas a construcción de neovejiga están en riesgo especial de hipercontinencia, que puede ocurrir en 12% o hasta 60% de los casos, por lo cual se les debe asesorar sobre este aspecto antes de la intervención quirúrgica (Stein, *et al.*, 2009; Stenzl, *et al.*, 2001). Al parecer, los índices de continencia diurna y nocturna son similares en hombres y mujeres y para los tipos más comunes de reconstrucción de neovejigas (Studer en comparación con Hautmann) (Lee, *et al*, 2003; Stenzl, *et al*, 2001). Se cree que el daño al esfínter y las presiones de reposo uretral bajas son razones para la incontinencia, mientras que la denervación uretral, deficiente contractilidad de la bolsa, angulación demasiado aguda de la unión uretral de la neovejiga o una combinación de estos factores son causas de hipercontinencia y retención. El vaciado frecuente de la vejiga, la inyección de colágeno uretral, la colocación de esfínteres urinarios artificiales y soportes uretrales son opciones de manejo posibles para incontinencia, mientras que el sondaje es el principal tratamiento para la retención urinaria.

Pielonefritis y deterioro renal

La pielonefritis ocurre en casi 10% de los pacientes sometidos a derivación urinaria. El tratamiento se basa en el cultivo de una muestra de orina recolectada de manera adecuada. Dicha muestra de orina no debe obtenerse de la bolsa; en cambio, debe retirarse la bolsa, limpiarse el estoma con un antiséptico y avanzar una sonda con suavidad a través del estoma. Si ha ocurrido infección en un paciente con conducto simple, debe registrarse el volumen de orina residual dentro del conducto. La obstrucción y el estancamiento de la orina dentro de las vías urinarias reconstruidas son factores de riesgo para el desarrollo de infección.

Aunque muchos pacientes con dilatación preexistente de las vías urinarias superiores muestran mejoría o resolución de ese problema después de la derivación urinaria o la sustitución de la vejiga, en algunos sujetos sometidos a tales procedimientos ocurre deterioro renal progresivo manifestado por hidronefrosis o aumento en la concentración de creatinina en suero (o ambos). La incidencia de cualquier complicación aumenta después de 10 años. La hidronefrosis, sobre todo en pacientes con una derivación del conducto, puede indicar la presencia de reflujo uretérico u obstrucción en la unión ureterovesical. Un examen fluoroscópico del conducto ayuda a mostrar si hay flujo retrógrado del contraste del conducto al uréter y la pelvis renal. En algunas situaciones, tal vez sea necesario obtener una gammagrafía renal (MAG3) para determinar si hay flujo anterógrado de orina de los riñones hacia los uréteres. La evidencia pielográfica de deterioro de las vías urinarias superiores se ha observado hasta en 50% de las personas sometidas a derivación urinaria a edad temprana. La infección recurrente de vías urinarias superiores y el reflujo y la obstrucción ureteral de presión alta, por lo general combinados, contribuyen a la probabilidad de deterioro renal. Es menos probable el deterioro de las vías superiores después de derivación ileal continente. Aunque la mayoría de los riñones muestran una dilatación leve, 97% de los pacientes no muestran variación en el tamaño del parénquima renal y 100% no evidencian cambios en la creatinina sérica 10 a 15 años después de la colocación de neovejiga ileal de tipo Studer (Perimenis, 2004).

Cálculos

Se presentan en casi 8% de las personas sometidas a derivación urinaria o sustitución de vejiga (Cohen y Streem, 1994; Terai, *et al.*, 1996). Estos pacientes tienen fuertes factores de riesgo para el desarrollo de varios cálculos. Grapas no absorbibles, malla o material de sutura usado para construir conductos o depósitos pueden actuar como nido para la formación de cálculos. La colonización en conductos o depósitos es común, mientras que la infección sintomática es muy rara. Ciertas bacterias pueden contribuir a la formación de cálculos. Algunas que suelen encontrarse en las vías urinarias, como las especies de *Proteus*, *Klebsiella* y *Pseudomonas*, producen ureasa, una enzima que desdobla la urea y contribuye a la formación de amoniaco y dióxido de carbono. La hidrólisis de esos productos produce orina alcalina supersaturada con fosfatos de magnesio amonio, fosfato de calcio y cristales de apatita de carbonato. El tratamiento de cálculos relacionados con infecciones requiere extirpación de tales objetos, resolución de la infección y, a menudo, uso de fármacos adyuvantes para completar la disolución de las concreciones.

La probabilidad de formación de cálculos aumenta con el desarrollo de acidosis sistémica. El contacto prolongado de la orina con la superficie intestinal facilita el intercambio de cloruro por bicarbonato. La pérdida de bicarbonato produce acidosis sistémica e hipercalciuria. La combinación de hipercalciuria y orina alcalina predispone al sujeto al desarrollo de cálculos de calcio. Además, el íleon terminal es responsable de la absorción de sales biliares. Si esta porción del intestino se usa para construcción de conducto o de depósito vesical, el exceso de sales biliares en el intestino puede fijar el calcio y producir mayor absorción de oxalato, lo que puede conducir al desarrollo de concreciones que contienen oxalato. La hipocitraturia también puede ser un factor de riesgo para litiasis en individuos sometidos a reemplazo vesical (Osther, *et al.*, 2000). La longitud excesiva del conducto, el estancamiento de la orina y la deshidratación hacen que sea más probable el desarrollo de cálculos.

BIBLIOGRAFÍA

General

Allareddy V *et al.*: Quality of life in long term bladder cancer survivors. Cancer 2006; 106:2355.

Bjerre BD *et al.*: Health-related quality of life after cystectomy: Bladder substitution compared with ileal conduit diversion. A questionnaire survey. Br J Urol 1995; 75:200.

Carlin BI *et al.*: Comparison of the ileal conduit to the continent cutaneous diversion and orthotopic neobladder in patients undergoing cystectomy: A critical analysis and review of the literature. Semin Urol Oncol 1997; 15:189.

Dutta SC *et al.*: Health-related quality of life assessment after radical cystectomy: Comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. J Urol 2002; 168:164.

Fitzgerald J *et al.*: Stomal construction, complications, and reconstruction. Urol Clin North Am 1997; 24:729.

Fujisawa M *et al.*: Health-related quality of life with orthotopic neobladder versus ileal conduit according to the SF-36 survey. Urology 2000a; 55:862.

Hara I *et al.*: Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer: A comparison of ileal conduit and orthotopic bladder replacement. BJU Int 2002; 89:10.

Okada Y *et al.*: Quality of life survey of urinary diversion patients: Comparison of continent urinary diversion versus ileal conduit. Int J Urol 1997; 4:26.

Conducto colónico

Richie JP: Sigmoid conduit urinary diversion. Urol Clin North Am 1986; 13:225.

Derivación urinaria continente y sustitución de la vejiga

Abol-Enein H, Ghoneim MA: Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: Experience with 450 patients. J Urol 2001; 165:1427.

Bihrle R: The Indiana Pouch continent urinary reservoir. Urol Clin North Am 1997; 24:773.

Gburek BM *et al.*: Comparison of the Studer ileal neobladder and ileal conduit urinary diversion with respect to perioperative outcome and late complications. J Urol 1998; 160:721.

Gilbert SM *et al.*: Measuring health-related quality of life outcomes in bladder cancer patients using the Bladder Cancer Index (BCI). Cancer 2007; 109:1756-1762.

Hautmann R *et al.*: The ileal neobladder: Complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. J Urol 1999; 161:422.

Iselin C *et al.*: Does prostate transitional cell carcinoma preclude orthotopic bladder reconstruction after radical cystoprostatectomy for bladder cancer? J Urol 1997; 158:2123.

Kock NG *et al.*: Urinary diversion via a continent ileal reservoir: Clinical results in 12 patients. J Urol 1982; 128:469.

Lampel A *et al.*: Continent diversion with the Mainz pouch. World J Urol 1996; 14:85.

Lilien OM, Camey M: 25-year experience with replacement of the human bladder (Camey procedure). J Urol 1984; 132:886.

Nelson RL *et al.*: Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev 2009; 21(1):CD001181.

Nieh P: The Kock Pouch urinary reservoir. Urol Clin North Am 1997; 24:755.

Nixon RG *et al.*: Carcinoma in situ and tumor multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 2002; 167:502.

Parekh DJ *et al.*: Continent urinary reconstruction versus ileal conduit: A contemporary single-institution comparison of perioperative morbidity and mortality. Urology 2000; 55:852.

Slim K *et al.*: Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery. Ann Surg 2009; 249:203-209.

Stein JP *et al.*: Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: A pathological review of female cystectomy specimens [see comments]. J Urol 1995; 154:1329.

Stein J *et al.*: Orthotopic lower urinary tract reconstruction in women using the Kock ileal neobladder: Updated experience in 34 patients. J Urol 1997; 158:400.

Stein J *et al.*: Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: Risk factors for orthotopic diversion in women. Urology 1998a; 51:951.

Stein J *et al.*: The T Pouch: An orthotopic ileal neobladder incorporating a serosal lined ileal antireflux technique. J Urol 1998b; 159:1836.

Stein JP *et al.*: The orthotopic T pouch ileal neobladder: Experience with 209 patients. J Urol 2004; 172:584.

Stenzl A *et al.*: The risk of urethral tumors in female bladder cancer: Can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? J Urol 1995; 153(3 Pt 2):950.

Stenzl A *et al.*: Urethra-sparing cystectomy and orthotopic urinary diversion in women with malignant pelvic tumors. Cancer 2001; 92:1864.

Steven K, Poulsen AL: The orthotopic Kock ileal neobladder: Functional results, urodynamic features, complications, and survival in 166 men. J Urol 2000; 164:288.

Studer U, Zingg E: Ileal orthotopic bladder substitutes. Urol Clin North Am 1997; 24:781.

Ureterosigmoidostomía

Smith T: An account of an unsuccessful attempt to treat extroversion of the bladder by a new operation. St Barth Hosp Rep 1879; 15:29.

Complicaciones

Carlin BI *et al.*: Comparison of the ileal conduit to the continent cutaneous diversion and orthotopic neobladder in patients undergoing cystectomy: A critical analysis and review of the literature. Semin Urol Oncol 1997; 15:189.

Cohen T, Streem S: Minimally invasive endourologic management of calculi in continent urinary reservoirs. Urology 1994;43:865.

Franks ME, Hrebinko RL Jr: Technique of parastomal hernia repair using synthetic mesh. Urology 2001; 57:551.

Fujisawa M *et al.*: Long-term assessment of serum vitamin B_{12} concentrations in patients with various types of orthotopic intestinal neobladder. Urology 2000b; 56:236.

Gburek B *et al.*: Comparison of Studer ileal neobladder and ileal conduit urinary diversion with respect to perioperative outcome and late complications. J Urol 1998; 160:721.

Ho KM, Fawcett DP: Parastomal hernia repair using the lateral approach. BJU Int 2004; 94:598.

Kawakita M *et al.*: Bone demineralization following urinary intestinal diversion assessed by urinary Pyridium cross-links and dual energy x-ray absorptiometry. J Urol 1996; 156:355.

Lee KS *et al.*: Hautmann and Studer orthotopic neobladders: A contemporary experience. J Urol. 2003; 169:2188.

McDougal WS *et al.*: Boney demineralization following intestinal diversion. J Urol 1988; 140:853.

Meyer JP *et al.*: A three-centre experience of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: Initial results. BJU Int 2004; 94:1317.

Nippgen JBW *et al.*: Spontaneous late rupture of orthotopic detubularized ileal neobladders: Report of five cases. Urology 2001; 58:43.

Olofsson G *et al.*: Bile acid malabsorption after continent urinary diversion with an ileal reservoir. J Urol 1998; 160:724.

Osther PJ *et al.*: Stone risk after bladder substitution with the ileal-urethral Kock reservoir. Scand J Urol Nephrol 2000; 34:257.

Perimenis P *et al.*: Ileal orthotopic bladder substitute combined with an afferent tubular segment: Long-term upper urinary tract changes and voiding pattern. Eur Urol 2004; 46:604.

Stein R *et al.*: Long-term metabolic effects in patients with urinary diversion. World J Urol 1998; 16:292.

Stein JP *et al.*: Long term oncological outcome in women undergoing radical cystectomy and orthotopic diversion for bladder cancer. J Urol 2009; 181:2052-2059.

Stenzl A *et al.*: Urethra-sparing cystectomy and orthotopic urinary diversion in women with malignant pelvic tumors. Cancer 2001; 92:1864.

Studer UE *et al.*: Summary of 10 years' experience with an ileal low-pressure bladder substitute combined with an afferent tubular isoperistaltic segment. World J Urol 1996; 14:29.

Terai A *et al.*: Urinary calculi as a late complication of the Indiana continent urinary diversion: Comparison with the Kock pouch procedure. J Urol 1996; 155:66.

Cuidado de ostomías

Bass EM *et al.*: Does preoperative stoma marking and education by the enterostomal therapist affect outcomes? Dis Colon Rectum 1997; 40:440.

Colwell JC: Dealing with ostomies: Good care, good devices, good quality of life. J Support Oncol 2005; 3:72.

Colwell JC, Fichera A: Care of the obese patient with an ostomy. J Wound Ostomy Continence Nurs 2005; 32:378.

Doughty D: Principles of ostomy management in the oncology patient. J Support Oncol 2005; 3:59.

Fitzgerald J *et al.*: Stomal construction, complications, and reconstruction. Urol Clin North Am 1997; 24:729.

Gray M *et al.*: What treatments are effective for the management of peristomal hernia? J Wound Ostomy Continence Nurs 2005; 32:87.

Szymanski KM *et al.*: External stoma and peristomal complications following radical cystectomy and ileal conduit diversion: A systematic review. Ostomy Wound Management 2010; 1:28.

26

Radioterapia de tumores urológicos

Alexander R. Gottschalk, MD, PhD; Joycelyn L. Speight, MD, PhD; Mack Roach III, MD

El tratamiento primario de tumores malignos genitourológicos se ha unido al uso de la radiación por más de 100 años. En 1895, Roentgen describió los rayos x; en 1899, se curó a un paciente con cáncer de piel mediante radiación, y 10 años después, esta técnica se usó para tratar cáncer de próstata (Pasteau y Degrais, 1914). La radioterapia se volvió una de las bases del tratamiento de cánceres vesicales y testiculares, y más adelante el cáncer de próstata a medida que se desarrollaba el uso de fuentes de supervoltaje. Aunque la quimioterapia y la cirugía agresiva han sustituido algunos de los usos de la radioterapia, la radiación sigue siendo importante en el tratamiento de carcinomas de pene, uretra, próstata y vejiga. En este capítulo se revisan los principios generales y las indicaciones para el uso de radiación como componente del tratamiento primario de cánceres urológicos. La función de la radiación como agente paliativo se ha documentado bien en otros lugares y se excluye de este capítulo.

PRINCIPIOS GENERALES DE RADIOTERAPIA

▶ Mecanismos de citotoxicidad

Se considera que los efectos de la radiación en el tumor y los tejidos normales circundantes están mediados sobre todo por la inducción del rompimiento de dobles hélices no reparadas en el DNA. Las especies de electrones estimulados que se generan en presencia de oxígeno forman radicales peróxido, que fijan lesiones químicas y producen rompimiento de dobles hélices de DNA reparables y no reparables. La radiación que transfiere alta energía lineal (incluidos neutrones y partículas de carga pesada) está relacionada con daño menos reparable al DNA. En sentido clásico, la expresión de daño por radiación no se ve hasta que las células de destino entran en mitosis. Los tejidos normales diferenciados con menos actividad mitótica, como el corazón y la médula espinal, tienden a expresar los efectos de la radiación mucho después que las células de tejidos con actividad cinética, como las células epiteliales que recubren el recto, la vejiga o la uretra. Sin embargo, los tejidos normales diferenciados con baja actividad mitótica son más sensibles al uso de dosis elevadas por fracción o radioterapia de transferencia de alta energía lineal. En órganos donde las células funcionales del estroma son posmitóticas, como las musculares o las neuronas, el daño se expresa mediante la división lenta de células de soporte, como las endoteliales.

Además del mecanismo clásico ya descrito, se ha encontrado que la radiación induce la muerte celular programada (apoptosis). Las células del cáncer de próstata humano independiente de andrógenos activan un programa genético de muerte celular apoptósica como respuesta a la exposición a la radiación ionizante, de una manera dependiente de la dosis (Sklar, 1993). Los resultados en modelos animales sugieren que es mejor alcanzar la supresión máxima de andrógenos antes de empezar el tratamiento con radiación, aunque en humanos esto también podría depender de la secuencia y el volumen (Roach M., 2012; Zietman, 2000).

▶ Sensibilidad y tolerancia a la radiación

Se han determinado los niveles de tolerancia a la radiación para tejidos normales cercanos que pueden verse afectados durante el tratamiento con radioterapia fraccionada convencional de tumores que surgen de las vías urinarias. El concepto *fraccionamiento convencional* por lo general alude a la entrega de una sola dosis diaria de 180 cGy (1.8 Gy) a 200 cGy (2.0 Gy). Cuando se usa sola, se requieren dosis acumuladas de por lo menos 65 Gy para control local de tumores macroscópicos (adenocarcinomas, carcinomas de células de transición [TCC] y carcinomas epidermoides) que surgen de próstata, vejiga, uretra o uréteres. Cuando se usan como profilaxis para presunto cáncer microscópico (ganglios linfáticos) o después de intervención quirúrgica, suelen bastar dosis de 45 a 50 Gy. En el caso de seminomas testiculares, dosis de 25 Gy suelen ser adecuadas.

La dosis total, dosis por fracción y volumen de tejido normal irradiado son los principales factores de riesgo para complicaciones inducidas por la radiación. La presencia de varios trastornos comórbidos como cirugía previa, diabetes, enfermedad intestinal inflamatoria o edad avanzada también está relacionada con mayor riesgo de complicaciones inducidas por la radiación. La determinación de cifras exactas de la "verdadera tolerancia" de tejidos normales circundantes había encontrado obstáculos hasta hace poco, por la incapacidad de reconstruir la relación real entre las dosis a tejidos normales y los volúmenes en tres dimensiones. Reportes iniciales suponían que el movimiento del órgano y el error en la configuración cotidiana del tratamiento tenían efecto insignificante en la dosis de radiación entregada a tejidos normales circundantes. Mediante estudios se ha mostrado que esas suposiciones son inexactas y tal vez llevan a subestimar la verdadera tolerancia a la radiación de los tejidos normales circundantes (Langen y Jones, 2001).

Consideraciones sobre las dosis por fracción

La dosis por fracción, la dosis total, el volumen y el tiempo general del tratamiento son determinantes fundamentales de la toxicidad genitourinaria crónica. Muchos investigadores clínicos han adoptado la ecuación cuadrática lineal (ecuación L-Q) como el modelo más útil para comparar varios esquemas de dosis y determinación de fracciones (Fowler, *et al.*, 2001). Esta ecuación puede escribirse de la siguiente manera:

$$\text{Efecto (E)} = n\,(\alpha d + \beta d)$$

donde

d = dosis por fracción
α = efectos no reparables
β = efectos reparables
n = número de fracciones idénticas

Para comparar dos esquemas de fraccionamiento diferentes y suponiendo un tiempo de tratamiento general similar, la ecuación L-Q también puede escribirse de la siguiente manera:

$$D_2/D_1 = (1 + d_1\beta/\alpha)\ /\ (1 + d_2\beta/\alpha)$$

donde

D = dosis total y $D_1 = n_1 d_1$
d = dosis por fracción

Para la mayoría de las circunstancias clínicas, se supone que la relación α/β para los tejidos de reacción tardía, como la vejiga o el recto, es 3. En el caso de tejidos normales con respuesta temprana, se supone que la relación α/β es 10.

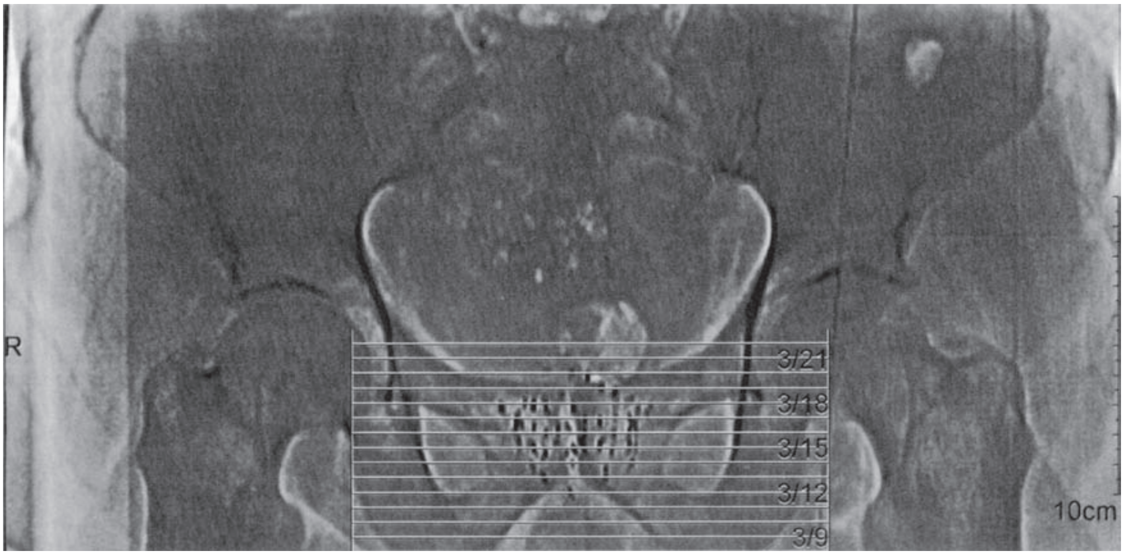
Programas de fraccionamiento alterado

El modelado radiobiológico que usa las relaciones α/β descritas se ha usado para desarrollar "programas de fraccionamiento alterado", con el propósito de mejorar la relación terapéutica entre eficacia y toxicidad. Hasta hace poco, el *hiperfraccionamiento acelerado* era el programa de fraccionamiento alterado de uso más frecuente. Con el hiperfraccionamiento acelerado, se administra más de un tratamiento al día con un mínimo de 6 h entre tratamientos, usando una dosis disminuida por fracción. Como la mayor parte del daño inducido por radiación se repara en un término de 6 h, el uso de varios tratamientos diarios debe permitir, en teoría, la aplicación de mayores dosis de radiación en un periodo más corto, lo que reduce la oportunidad de repoblación del tumor. Mediante el modelado α/β, se esperaría que los efectos tardíos predichos usando fracciones de 1.2 Gy dos veces al día (separadas por 6 horas) a 69.6 Gy fueran equivalentes a los usados en el fraccionamiento convencional a 58 Gy. En contraste, se esperaría que los tejidos con respuesta temprana, como el epitelio de la vejiga, respondieran como si se les hubiera tratado con una dosis de 65 Gy usando fraccionamiento convencional. Este modelo predice aumento en los efectos agudos, incluida la respuesta del tumor, pero reducción en los efectos tardíos, como fibrosis.

El *hipofraccionamiento* incluye el uso de tamaños de fracciones mayores de los convencionales. Además, produce la reducción de casi 10% en la dosis total para el tumor, sin esperar complicaciones tardías (suponiendo que los valores elegidos para la relación α/β se corrijan para tejidos normales y para tumores) (Fowler, *et al.*, 2001). Varios investigadores recientes han argumentado que la relación α/β para el cáncer de próstata es mucho menor de lo que se pensaba y que está formado por una fuerte racionalización para el uso de una velocidad de dosis alta (HDR), con el fin de tratar el cáncer de próstata (Brenner y Hall, 1999; Fowler, *et al.*, 2001; King y Fowler, 2001). En el caso de pacientes tratados con radioterapia de haz externo (EBRT), cada vez más investigadores están estudiando el uso de radioterapia hiperfraccionada como un intento por acortar el tiempo y el costo generales, pero a la fecha sólo un ensayo aleatorizado sugiere que los índices de control de cáncer podrían mejorar (Arcangeli, *et al.*, 2010, 2011; Lee, 2009; McCammon, *et al*, 2009; Ritter, *et al.*, 2009). En algunos estudios no se muestran ventajas, mientras que en otros se sugiere que puede haber conveniencia en el uso del hipofraccionamiento (Arcangeli, *et al.*, 2010, 2011; Miles, 2008; Speight, 2005). Por la variación en la configuración cotidiana, se aconseja algún tipo de vigilancia en línea para asegurar que esto pueda realizarse de manera segura.

Braquirradioterapia

El término *braquirradioterapia* alude a una técnica de tratamiento que coloca las fuentes radiactivas en la proximidad del tumor, o en él de manera directa. La braquirradioterapia puede clasificarse como intersticial o intracavitaria. La primera afecta a la colocación de las agujas radiactivas, agujas poscarga o sondas, o semillas radiactivas de manera directa en próstata, vejiga, pene o tejidos suaves periuretrales. La braquirradioterapia intracavitaria incluye la colocación de sondas radiactivas en una luz o un orificio, como en la uretra, para tratar tumores uretrales y peneanos. Los implantes permanentes incluyen el uso de semillas radiactivas que se dejan en el paciente. Los implantes temporales actuales suelen incluir el uso de agujas o sondas que actúan como conductos para entregar radiación de semillas de alta actividad unidas a un alambre largo. La mayoría de los implantes temporales modernos se entregan usando sistemas de braquirradioterapia HDR que aportan dosis un poco altas de radiación en un periodo más o menos corto (minutos). La braquirradioterapia HDR suele aplicarse en dos o más sesiones, para reducir el riesgo de complicaciones tardías. La braquirradioterapia de velocidad baja de dosis suele administrarse de manera continua en días o semanas, mediante implantes temporales o permanentes, respectivamente. En la figura 26.1 se describe un ejemplo de implante intersticial permanente de iodo 125 con ecografía transrectal de la próstata. En la figura 26.2 se muestra un ejemplo de braquirradioterapia intracavitaria para tumor uretral en una paciente femenina.

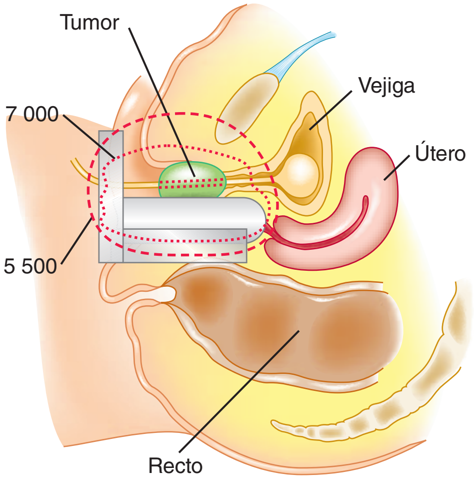


▲ **Figura 26.1.** Braquirradioterapia. Ejemplo de un implante intersticial permanente en próstata, guiado mediante ecografía.

SITIOS UROLÓGICOS ESPECÍFICOS

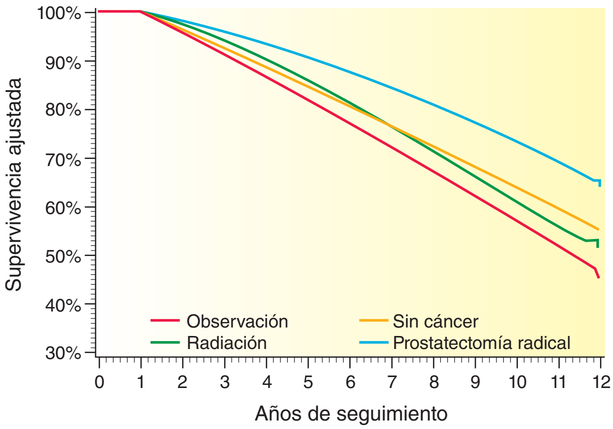
▶ Cáncer de próstata

Pocos urólogos están conscientes de que la radioterapia se usó por primera vez con éxito para tratar el cáncer de próstata hace 100 años y que no fue sino hasta 1949 cuando Memmelaar reportó por primera vez el uso exitoso del método retropúbico (la RRP radical) para el tratamiento de cáncer de próstata (Memmelaar, 1949). En las décadas de 1950 y 1960, se creía que la radioterapia proporcionaba resultados comparables con menos morbilidad. Sin embargo, en 1979, Walsh y Donker mostraron el posible valor de la RRP para preservar nervios (Elder, 1982). Las prostatectomías perineales radicales se volvieron menos populares en la década de 1980, después de que Walsh y otros informaron mejoras en la RRP que prometían reducir la pérdida sanguínea, minimizar el riesgo de incontinencia y preservar la potencia (Reiner, 1979). La eficacia de la RRP en comparación con la radioterapia causa mucha controversia, en parte por el mayor sesgo de selección hacia pacientes más favorables sometidos a cirugía y además por los avances importantes en la exactitud y la dosis de radiación que pueden administrarse (Giordano, *et al*., 2008; Roach, *et al*., 2008; Speight, 2007). Aunque algunos estudios retrospectivos sugieren mejores resultados con cirugía, el sesgo inherente deja dudas sobre la validez de esas conclusiones (Roach, *et al*., 2008).



▲ **Figura 26.2.** Ejemplo de braquirradioterapia intraluminal para cáncer uretral. (Reproducida, con permiso, de: Sailer SL, Shipley WU, Wang CC. Carcinoma of the female urethra: A review of results with radiation therapy. J Urol, 1988;140:1.)

Por ejemplo, Giordano *y colegas* propusieron evaluar de manera sistemática el efecto de un sesgo de selección en estudios observacionales de la eficacia del tratamiento en hombres con cáncer de próstata localizado (Giordano, *et al*., 2008). Identificaron a hombres de la base de datos de Medicare (sistema de apoyo médico de Estados Unidos) Surveillance, Epidemiology, and End Results. Observaron que el control de la comorbilidad, la extensión de la enfermedad y otras características mediante análisis multivariado o análisis de propensión tenía muy poco efecto en estos resultados improbables. Concluyeron que los estudios observacionales de resultados de tratamiento deben tomarse con precaución. Como se muestra en la figura 26.3, observaron que hombres tratados mediante prostatectomía radical tenían mejor índice de supervivencia ajustado que hombres sin cáncer de próstata, lo que sugería sesgo de selección para resultados favorables en estos sujetos en comparación con los tratados con radioterapia. Al parecer, los índices de control del antígeno específico de la próstata (PSA) son muy similares entre la radiación de alta dosis contemporánea y las series quirúrgicas (Jabbari, *et al*., 2010; Kupelian, 2004; Stone, *et al*., 2009).



▲ **Figura 26.3.** Como se ve, los hombres tratados con prostatectomía radical tienen mejor índice de supervivencia ajustado que los hombres sin cáncer de próstata, lo que sugiere sesgo de selección para resultados favorables para esos casos, en comparación con los tratados mediante radioterapia. (De Giordano SH, *et al*. Limits of observational data in determining outcomes from cancer therapy. Cancer, 2008;112:2456-66.)

A. Tratamiento convencional

1. Tratamiento de radiación "convencional", tridimensional y con intensidad modulada. El tratamiento de radiación con haz externo (EBRT) convencional se usó en Estados Unidos para el manejo de cáncer de próstata desde finales de la década de 1960 hasta finales de la de 1980 (Bagshaw, *et al.*, 1988). La colocación de los campos de tratamiento se basaba en marcas de referencia de la anatomía ósea. Ahora se sabe que esa técnica es resultado de la cobertura inadecuada del volumen de destino en casi un tercio de los pacientes. La tomografía computarizada ha mejorado la capacidad de localizar y reconstruir la anatomía pélvica, lo que permite un diseño más exacto de los portales de tratamiento.

Con base en estos estudios, el índice de control local que sigue a EBRT se ha estimado entre 70 y 90%. Los extremos de estos estudios se basaban sobre todo en la evaluación clínica del "control local". Se sabe ahora que los extremos subestiman la incidencia real de fallas locales, por la presencia de cáncer oculto en personas con control clínico. Muchos sujetos cuya enfermedad se pensaba que tenía control local, con base en la exploración física, en realidad tenían enfermedad persistente cuando se les evaluaba mediante PSA, biopsia, o ambas (Crook, *et al.*, 2000). Aunque el PSA postratamiento es más sensible, resulta un extremo menos específico relacionado con falla en el tratamiento que una biopsia, porque las fallas distantes pueden contribuir a una concentración creciente. Se ha reconocido el PSA como un extremo aceptable para la evaluación del estado del cáncer, pero en los últimos años su valor y limitaciones después de radioterapia se han aclarado mucho (Roach, *et al.*, 2003, 2006a, 2006b, 2007; Rodrigues, *et al.*, 2011).

El estándar, la denominada "definición de Phoenix" para recurrencia, se alcanza cuando el PSA del paciente se eleva a más de 2 ng/ml por arriba del valor de nadir (el más bajo) después del tratamiento (Abramowitz, *et al.*, 2008). A pesar de su uso para determinar la falla bioquímica, PSA no es el predictor más importante de la supervivencia, porque es menos importante que la puntuación de Gleason o la etapa T, aunque llegue a niveles demasiado elevados (como ≥ 50 ng/ml). En contraste, la importancia de GS y la etapa se han mostrado muy bien para los resultados a largo plazo de los ensayos aleatorizados de fase III conducidos por el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (Roach, *et al.*, 2000). En un análisis con variables múltiples, la puntuación de Gleason, la etapa clínica y el estado patológico de los ganglios estaban correlacionados con las supervivencias general y específica de la causa. El uso de este tipo de sistema de estratificación de riesgo para predecir la supervivencia general se ha validado usando a pacientes contemporáneos (Roach, *et al.*, 2007). Un beneficio de los grupos de riesgo de RTOG es su uso en la definición de para quién y cuánto tiempo debe usarse la hormonoterapia. Muchos otros esquemas de estratificación de riesgo tienen uso amplio por parte de los oncólogos especializados en radiación en el tratamiento de cáncer de próstata, pero el mayor grado de consenso tal vez lo tengan los agrupamientos recomendados por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (Mohler, *et al.*, 2010).

2. Radioterapia conformacional tridimensional (3-DCRT) y radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Muchos desafíos técnicos de la administración exacta y la radiación de dosis alta se han atendido con la incorporación de lo siguiente: 1) localización apoyada por tomografía computarizada y reconstrucción de la anatomía pélvica a principio de la década de 1990, lo que llevó a 3-DCRT; 2) algoritmos de optimización computacionales para mejorar la conformación de la dosis a mediados de la década de 1990, para crear IMRT; 3) imagenología en línea para crear las denominadas IMRT o IGRT guiadas por imágenes como el nuevo estándar de cuidado para tratar cáncer de próstata con ubicación clínica (Boyer, *et al.*, 2001).

El tipo más común de IGRT incluye el uso de marcadores intraprostáticos (por lo general, a cargo del urólogo) que permiten ajustar los errores de configuración (posicionamiento) y el desplazamiento de órganos en el momento previo a cada tratamiento (Shinohara, 2008). Se han desarrollado tecnologías más complejas, pero no se ha comprobado que produzcan mejores resultados y son más costosas (Langen, *et al.*, 2003; Willoughby, *et al.*, 2006). Ya que IGRT permite la administración más exacta de la radiación al destino, es menor la cantidad de tejido normal que recibe esa energía y, por tanto, se observan menos efectos secundarios (Millender, *et al.*, 2004). Esto, a su vez, puede permitir que se administre una dosis mayor de radiación y, en teoría, puede mejorar el control local.

Radioterapia de escalamiento de dosis

Después de los estudios iniciales en fases I a II conducidos por el RTOG (9406), se empezaron a aceptar de manera amplia dosis más elevadas (arriba de 70 Gy) como estándar entre los oncólogos especializados en radiación (Michalski, *et al.*, 2009). Sin embargo, a la fecha el uso de dosis más elevadas sólo ha producido índices mejorados de libertad de falla de PSA (Dearnaley, *et al.*, 2005; Kuban, *et al.*, 2008; Peeters, *et al.*, 2006; Zietman, *et al.*, 2005). En contraste, la evidencia para el uso de tratamientos de privación de andrógenos (ADT) junto con EBRT es, al parecer, más convincente (Roach, 2007). RTOG 0815 es un ensayo continuo de fase III en que se trata de determinar si ADT puede omitirse cuando se usan dosis elevadas de radiación. Un estudio temprano conducido por el Medical Research Council (MRC) sugiere que el uso de ADT no vuelve innecesario el escalamiento de dosis modestas (Dearnaley, *et al.*, 2007) (cuadro 26.1.).

A. Braquirradioterapia

Formas alternas de radiación para el tratamiento de cáncer de próstata se volvieron más populares en los últimos años de la década de 1990, pero se estancaron con el desarrollo de IGRT y radioterapia con haz de protones. La más común de esas formas alternas de radiación es la braquirradioterapia. Las principales ventajas teóricas de esta forma de radiación son la capacidad de entregar una dosis de radiación muy elevada en un área localizada con una cantidad decreciente de visitas para tratamiento. El uso de técnicas modernas de imagenología para visualizar la colocación de las semillas radiactivas ha vuelto innecesarios los procedimientos quirúrgicos abiertos. Las técnicas cerradas guiadas mediante ecografía son el estándar actual. Los *implantes permanentes* afectan el uso de radiación de velocidad de dosis baja (LDR) aplicada a una dosis total mucho más elevada (p. ej., más de 100 Gy). Por lo general, los *implantes temporales* incluyen una dosis total más baja pero una velocidad de dosis más elevada, de allí el término braquirradioterapia (de "velocidad elevada de dosis"). El ejemplo de un implante de semilla permanente de iodo 125 guiado por ecografía de la próstata, realizado en la institución donde trabajan los autores, se muestra en la figura 26.1.

Los índices de falla en varios estudios más antiguos (realizados a finales de la década de 1960 y en la de 1970) sugirieron que los implantes permanentes eran menos eficaces que EBRT. Series más recientes sugieren que los resultados de los implantes permanentes pueden ser iguales o mejores que los de otros tratamientos (Jabbari, *et al.*, 2010; Pickles, *et al.*, 2010).

En la mayoría de los centros, se trata a los pacientes en riesgo intermedio y alto con una combinación de EBRT e implante intersticial con o sin hormonoterapia. Algunos médicos agregan de manera rutinaria EBRT para todos los sujetos sometidos a implantes de semilla permanente (Critz, *et al.*, 2000). Sin embargo, la mayoría de los especialistas en braquirradioterapia concuerdan en que se puede tratar a los individuos en bajo riesgo sin el costo adicional o la morbididad de EBRT, mientras que los casos en riesgo intermedio reciben EBRT (Frank, *et al.*, 2007; Merrick, *et al.*, 2006; Nag, *et al.*, 1999). A pesar de que quienes proponen la braquirradioterapia de próstata suelen creer que la morbilidad relacionada con la braquirradioterapia intersticial es menor que la asociada con 3-DCRT, estudios prospectivos en que se usan instrumentos validados de calidad de vida sugieren que la morbilidad aguda es mayor con implantes permanentes, mientras que la morbilidad a largo plazo tiende a ser similar (Sanda, *et al.*, 2008).

Los implantes temporales tienen la ventaja de disminuir la exposición a la radiación para el personal del hospital, además de su mayor flexibilidad por la capacidad de compensar en el caso de la colocación menos óptima de la aguja. Los implantes temporales tienden a usarse en pacientes con cáncer más avanzado, en parte porque suelen combinarse con EBRT y porque puede usarse HDR para cubrir el cáncer que se piensa que está fuera de la próstata. El iridio 192 es el único isótopo de uso amplio para implantes temporales de próstata. Con base en los datos disponibles, en las manos de expertos, el HDR representa, al parecer, una excelente opción de tratamiento.

B. Neutrones, protones y partículas con carga pesada

La radiación del haz de partículas es una forma alterna de EBRT. Esta clase de radiación incluye el uso de partículas pesadas (como neutrones), cargadas (como protones) o con carga pesada (como el carbono). La ventaja teórica de la radioterapia de protones es la posibilidad de distribuir las dosis de forma más conformacional. Al respecto, se han completado a la fecha dos ensayos prospectivos aleatorizados. El primero mostró mejora significativa en el control local de pacientes con tumores de grado alto, pero ninguna mejoría en supervivencia general, estado libre de cáncer o recidiva (Shipley, *et al.*, 1995). No hubo beneficios para otros subconjuntos de pacientes y los índices actuariales de hemorragia rectal a cinco años fueron más elevados de manera significativa ($p = 0.002$) con tratamiento de haz combinado. En esencia, el segundo ensayo confirmó los datos de respuesta a la dosis de ensayos tempranos de escalamiento de dosis con rayos X con mejor control de PSA para hombres tratados con 79 Gy que los tratados con 70 Gy (Zietman, *et al.*, 2005).

El atractivo de la radioterapia con partículas pesadas, como los neutrones (o carbono), se relaciona con la relativa falta de

Cuadro 26.1. Principales ensayos aleatorizados de fase III que atienden el tema de la dosis de radiación.

Fuente del primer autor (año)	Diseño de ensayo	Control estimado a 5 años, comparación entre grupos de dosis baja y alta	Etapas T y PSA (mediana)[a]	Efecto de dosis más elevada de radiación
Pollack, *et al.* (2002). MD Anderson	70 en comparación con 78 Gy	60/90%	T1 a T3, 7.8 ng/ml	Índices de control mejorado de PSA y tendencia a DM reducido
Sathya, *et al.* (2005). Ontario y Hamilton	66 Gy EBRT en comparación con 40 Gy EBRT + refuerzo con 35 Gy con iridio 192	~40/70%	T2 y T3, 19 ng/ml	Mejores resultados con implante de iridio (dosis biológica más elevada)
Lukka, *et al.* (2005). NCI Canadá	66 Gy en 33 fracciones en comparación con 52.5 Gy en 20 fracciones	53/60%	T1c a T2c, 10.5 ng/ml	Pacientes que reciben dosis menores tienen peores resultados
Zietman, *et al.* (2005). Proton Radiation Oncology Group	70 Gy en comparación con 79 GyE (protones)	60/82%	T1 a 2, PSA, 6.3 ng/ml	Índices de control de PSA mejorados. Sin diferencia en OS, CSS y DM
Peeters, *et al.* (2006). Holanda	68 en comparación con 78 Gy	64/74%	T1 a 4, 10 a 20 ng/ml	Índices de control de PSA mejorados (no por definición de Phoenix). Sin diferencia en OS, CSS y DM
Dearnaley, *et al.* (2007). MRC RT01	64[b] en comparación con 74 Gy[b]	60/71%	T1 a 3, 12.8 ng/ml	Índices de control de PSA mejorados. Sin diferencia en OS, CSS y DM

OS, supervivencia general; CSS, supervivencia por causa específica; DM, metástasis distante.

[a] Estimado a partir de artículos.

[b] Tratamiento neoadyuvante con privación de andrógenos usado en cada grupo.

dependencia de la imagenología. Se piensa que las partículas de carga pesada (como el carbono) tienen las ventajas tanto de los neutrones como de los protones. Estudios preliminares que usan esta tecnología son promisorios, pero las series son pequeñas, el seguimiento es corto y este equipo tiene disponibilidad limitada (Tsuji, *et al.*, 2005). Se requieren estudios con seguimiento más prolongado para evaluar el efecto de estos tipos alternos de radiación en la supervivencia a largo plazo.

▶ Hormonoterapia y radioterapia

En relación con la *hormonoterapia y la radioterapia*, no existe consenso sobre quién debe recibir hormonoterapia y el tiempo de aplicación de este procedimiento. Sin embargo, la mejor evidencia sugiere que los pacientes de bajo riesgo no obtienen beneficios, los de riesgo intermedio obtienen mejoría con la hormonoterapia a corto plazo, y a los de alto riesgo les conviene igual manejo a largo plazo (Roach, *et al.*, 2010). El estándar para hormonoterapia "a corto plazo" consta de bloque combinado de andrógenos que usan una antiluliberina (hormona liberadora de lutropina) y un antiandrógeno dos meses antes (neoadyuvante) y dos meses durante la radioterapia con o sin dos meses adicionales de ADT por un total de 4 a 6 meses de ADT combinada. Al parecer, los individuos que reciben hormonoterapia obtienen beneficios con o sin radioterapia pélvica completa. La mayoría de los sujetos con cáncer de alto riesgo (T3 GS = 7 a 10 o GS = 8 a 10) también deben recibir una ADT adyuvante a largo plazo, y casos seleccionados deben recibir tratamiento con un agonista de la luliberina durante 2 a 3 años (Roach, *et al.*, 2010). En los cuadros 26.2 y 26.3 se presenta un resumen de los ensayos principales en fase III que incluyen ADT y EBRT a corto y largo plazos, respectivamente. ADT sola no es tan eficaz como ADT combinada con EBRT (Mason, *et al.*, 2010; Widmark, *et al.*, 2009).

A. Radioterapia posquirúrgica y braquirradioterapia de último recurso

Los objetivos de la radioterapia posquirúrgica regional local pueden incluir el intento de eliminar el tumor residual microscópico en el lecho quirúrgico, los tejidos periprostáticos regionales y los ganglios linfáticos regionales. Como tal, hay varias indicaciones de posible uso de la radiación adyuvante, incluidos: 1) márgenes quirúrgicos positivos; 2) afectación de las vesículas seminales; 3) afectación de ganglios linfáticos; 4) extensión extracapsular; 5) aumento de PSA, y 6) recurrencia probada por biopsia. La presencia de cualesquiera de estas variables se relaciona con mayor incidencia de recurrencia local. La radioterapia puede administrarse antes de la evidencia de recurrencia o del denominado tratamiento adyuvante o después de falla documentada (por lo general con base en un PSA detectable o en aumento) o del denominado tratamiento de último recurso. El EBRT adyuvante reduce la incidencia de recurrencia local en pacientes con tumor residual posquirúrgico microscópico después de prostatectomía. Los principales ensayos de fase III han mostrado de manera consistente demora en el riesgo de falla bioquímica y clínica, y el ensayo con el seguimiento más prolongado muestra reducción en la mortalidad relacionada con EBRT adyuvante en comparación con tratamiento demorado (Bolla, *et al.*, 2002;

Cuadro 26.2. Radioterapia con haz externo +/– ADT neoadyuvante a corto plazo.

Fuente del primer autor (año)	Pacientes	Grupos	Beneficio
Roach, *et al.* (2008). RTOG 8610	456, T2 a T4	44 WP → 66 a 70 Gy +/– 4 meses NHT (2 meses antes y 2 meses concurrentes)	CSS a 10 años mejorada, DM reducida: 47 → 35%
D'Amico, *et al.* (2004). Dana Farber	206	45 Gy a P y SV → refuerzo P a 70 Gy +/– 6 meses ADT (2 meses antes, durante y después)	OS a 8 años: 61 → 74% para todos los puntos, sobre todo sin comorbidades, o con cantidades mínimas de éstas. Cinco años: bF: 45 → 21% CSS: 94 → 100% FF HT de último recurso: 57 → 82%
Denham, *et al.* (2005). TTROG	818, T2b a T4	66 Gy a la próstata y SV 0 en comparación con 3 y 6 meses. NHT (2 y 5 meses antes de RT)	0 en comparación con 3 y 6 meses ADT: bFFS: 38 en comparación con 52 y 56% 6 en comparación con 0 meses DM y PCSS mejorados
Crook, *et al.* (2004). Princess Margaret	378, T1c a T4	66 a 67 Gy a la próstata (+WP 45 a 46 Gy si hay riesgo de LN >15%). Tres meses en comparación con 8 nADT	No hay diferencia en FFF u OS a 5 años. Sólo para pacientes de alto riesgo, DFS mejorada en el grupo de 8 meses (71% en comparación con 42%, p = 0.01)
Laverdiere (2004). Québec	481, T2 a 3N0	64 Gy a próstata sólo: Estudio 1: 0 en comparación con 3 meses ADT y 10 meses ADT Estudio 2: 5 meses ADT en comparación con 10 meses ADT	7 y bPFS: 42 → 67% con 3 a 10 meses HT y sin HT. No hay diferencia en bPFS con 5 en comparación con 10 meses ADT en el segundo estudio

Thompson, *et al.*, 2009; Wiegel, *et al.*, 2009). Entre algunos urólogos existe la impresión de que el riesgo de complicaciones supera a los beneficios de la radioterapia adyuvante, pero esa opinión tal vez se deba a las consecuencias de técnicas de tratamiento más antiguas. A partir de series más contemporáneas se sugiere que, con equipo moderno y planeación tridimensional, la incidencia de complicaciones es baja (Moinpour, *et al.*, 2008; Pinkawa, *et al.*, 2008; Thompson, 2009).

Los datos de estos ensayos son consistentes con los de estudios retrospectivos que sugieren que pacientes a quienes se les trató antes por manifestaciones clínicas de una recurrencia local, al parecer, han mejorado en supervivencia libre de enfermedad, tiempo para metástasis distante y libertad de recidiva bioquímica en comparación con sujetos sometidos a tratamiento de último recurso (Nudell, *et al.*, 1999; Valicenti, *et al.*, 1999). Sólo a la mitad de estos individuos se les trata por recurrencia probada con biopsia a los tres años (Rogers, *et al.*, 1998). Sin embargo, la radioterapia de último recurso es la única opción curativa en hombres que experimentan falla en PSA después de cirugía. En un nomograma reportado por Stephenson y colaboradores se proporciona un estimado razonable de la eficacia general en varones sometidos a EBRT de último recurso para la mayoría de los pacientes (Stephenson, *et al.*, 2007). En general, sólo 25% están libres de cáncer a largo plazo, y algunos subconjuntos lo hacen mucho mejor. Por ejemplo, quienes tienen PSA < 0.5 ng/ml antes de EBRT, un tiempo de duplicación largo (> 6 años) y márgenes positivos pero vesículas seminales y ganglios linfáticos negativos pueden lograr un

Cuadro 26.3. Radioterapia de haz externo +/– a largo plazo adyuvante +/– ADT neoadyuvante.

Estudio	Pacientes	Grupos	Beneficio
RTOG 8531 (Pilepich, *et al.* 2005)	945 pts, cT3, pT3 o LN+	65 a 70 Gy +/– indefinido AHT la última semana de RT	Mejoró 10 y OS
Bolla, *et al.* (2002). EORTC 22863	415 pts, T3 a 4 o T1 a 2 G ≥ 7	70 Gy +/– 3 y AHT empezando el primer día de RT	Mejoró 10 y OS y CSS
Hanks, *et al.* (2003). RTOG 9202	1 554, pts, T2c a T4 PSA <150 ng/ml	65 a 70 Gy + 4 meses NHT +/– 2 años AHT	10 y OS: 52 → 54% ventaja de supervivencia general para GS 8 a 10: 32 → 45%. Ventaja en CSS y DM
Bolla, *et al.* (2009). EORTC 22961	970 pts, T2c a T4N0/+ o T1c a 2bN+	70 Gy; 6 meses ADT en comparación con 3 años AHT	3 años LHRH mejoró OS a 5 años; mortalidad por cáncer de próstata: 4.7% en comparación con 3.2%, sin diferencia en eventos cardiacos mortales (3 a 4%)

ADT, tratamiento de privación de andrógenos; NHT, hormonoterapia neoadyuvante; AHT, hormonoterapia adyuvante; OS, supervivencia general; CSS, supervivencia por causa específica.

índice libre de progresión de hasta 80% a seis años cuando se les trata con radiación a dosis convencional y ADT.

Aunque falta una prueba definitiva proveniente de un ensayo aleatorizado prospectivo, parece razonable suponer que los pacientes que no tienen otro trastorno fuera de la pelvis obtendrían beneficios de un tratamiento adyuvante. Estudios retrospectivos sugieren que el tratamiento de los ganglios linfáticos pélvicos puede mejorar los resultados en comparación con ADT solo (Da Pozzo, *et al.*, 2009; Spiotto, *et al.*, 2007). El RTOG está conduciendo un ensayo de fase III que atiende este tema (RTOG 0534).

Los pacientes que experimentan recurrencias locales después de EBRT o braquirradioterapia pueden ser candidatos para radioterapia de último recurso (Aaronson, *et al.*, 2009; Lee, *et al.*, 2007). Por desgracia, el índice de complicación es muy elevado en algunas series (Nguyen, *et al.*, 2009). El RTOG también está conduciendo un ensayo de fases I y II (RTOG 0526) de braquirradioterapia de último recurso de fallas de EBRT.

B. Complicaciones de la radioterapia por cáncer de próstata

La mayoría de los pacientes experimentan polaquiuria y disuria durante el curso del tratamiento. En los que reciben irradiación en toda la pelvis puede desarrollarse diarrea leve, pero las complicaciones tardías moderadas a intensas son similares (Pinkawa, *et al.*, 2008; Pinkawa, *et al.*, 2011). La hemorragia rectal leve, que remite de manera espontánea, se presenta en casi 10% de los casos y está relacionada con la dosis y el volumen. La incontinencia urinaria suele relacionarse con antecedentes de resección transuretral de la próstata. Hematuria y estenosis ureteral se presentan en menos de 2 a 10% de los pacientes, suelen ser leves y remiten de manera espontánea. Después de EBRT convencional, a menudo se produce incontinencia fecal, pero el tenesmo rectal por reducción en la disponibilidad rectal ocurre en 10% de los pacientes (Lukka, *et al.*, 2005). La pérdida de la función eréctil es la complicación más preocupante y más común a largo plazo de la radioterapia. Se reporta impotencia en 35 a 40% de los varones que eran potentes antes del tratamiento, lo cual quizá dependa de manera crítica de la dosis de radiación recibida por el bulbo del pene (Roach, *et al.*, 2010). A partir de un estudio prospectivo más bien grande se llegó a la conclusión de que la disfunción sexual puede ser un poco menor después de EBRT que de braquirradioterapia, pero ambos procedimientos tienen menor efecto en la función que la prostatectomía radical o la criocirugía (Sanda, *et al.*, 2008). Sin embargo, la mayoría de los pacientes experimentan reducción en la polaquiuria y la calidad de las relaciones sexuales, y muchos notan disminución en el volumen del eyaculado. La potencia disminuye aún más con el tiempo, a causa del envejecimiento y la lesión de tejido normal inducida por la radiación.

La toxicidad urinaria aguda relacionada con braquirradioterapia es más común y dura más que la vista con 3-DCRT. La incidencia de estenosis también es más elevada. La obstrucción aguda se presenta en 2 a 20% de los pacientes. Aunque la incontinencia es poco común después de la radioterapia, puede ocurrir hasta en 50% de los sujetos si han tenido una resección transuretral previa de la próstata. La polaquiuria de la toxicidad rectal después de braquirradioterapia suele considerarse menor que con 3DCRT (Sanda, *et al.*, 2008).

CÁNCERES GENITOURINARIOS NO RELACIONADOS CON LA PRÓSTATA

▶ Tumores de las vías urinarias

Los cánceres uroteliales (UC) pueden manifestarse en todas las vías urinarias, desde el riñón hasta la uretra. La mayoría ocurren en la vejiga, aunque hasta 5% de UC se presentan en las vías urinarias superiores. La mayoría afectan a la pelvis renal (Muñoz, 2000). La función de la radioterapia en el tratamiento de UC varía por sitio, y va de un efecto paliativo e intermitente (como en el tratamiento de adenocarcinomas renales), a uno establecido y conjunto con la cirugía y la quimioterapia (como un método de preservación de órganos para el tratamiento de cáncer vesical con invasión de músculo) o una función primordial (como puede considerarse para el tratamiento de cáncer peneano). En esta sección se revisan los usos comunes de EBRT y la braquirradioterapia en el tratamiento de los cánceres de vías urinarias.

▶ Cáncer vesical

En ausencia de control local perdurable, la historia natural del cáncer vesical es de crecimiento e invasión progresivos con el posterior desarrollo de metástasis distantes. En el diagnóstico, la mayoría de los pacientes (85%) con TCC de la vejiga tienen lesiones mucosas superficiales (Ta, T1); sin embargo, 70% muestran recurrencia local después de resección transuretral de tumor vesical (TURBT). De 50 a 65% de estos individuos progresan a enfermedad que invade músculo (Brake, 2000). La presencia de TCC *in situ* está relacionada con historia natural más agresiva, con probabilidad más elevada de recurrencia y progresión a invasión de músculo (Wolf, 1994). La adición de inmunoterapia intravesical (*Bacille Calmette-Guerin*, BCG) o quimioterapia reduce el índice de recurrencia general en casi 30%, en comparación con la TURBT sola. No obstante, dentro de los primeros cinco años se observa progresión del tumor en 20 a 40% de los casos a pesar de este tratamiento adicional (Smith, 1999; Soloway, 2002). El desarrollo de invasión muscular (T2 a T4) se acompaña por aumento significativo en la incidencia de diseminación metastásica y muerte por causa específica. Por desgracia, más de la mitad de los pacientes diagnosticados con TCC con invasión de músculo tienen una enfermedad diseminada, a menudo oculta, en el diagnóstico. Se reportan índices de supervivencia a cinco años de hasta 60% para lesiones con invasión tempranas (T1/T2a, N0); sin embargo, los índices caen a 40% o menos para tumores más avanzados (T2b/T4, N_+). La recurrencia sistémica posterior, con más frecuencia metástasis pulmonar, con o sin recurrencia local, es responsable de la declinación en la supervivencia (Stein, 2001; Dalbagni, *et al.*, 2001), lo que destaca la importancia de la quimioterapia citotóxica adyuvante en el tratamiento de TCC. Después de décadas de tratamientos únicos y bimodales que no han alcanzado el éxito, el manejo contemporáneo utiliza combinaciones de quimioterapia citotóxica, radioterapia y cirugía para tratar de mejorar la supervivencia y, si es posible, preservar órganos.

A. Tratamiento de cáncer vesical con EBRT

EBRT no se ha utilizado en el tratamiento de cáncer vesical *in situ* (Tis) o superficial (T1). Los investigadores de la Universidad de Erlangen, Alemania, propusieron utilizar el EBRT pos-TURBT o EBRT con quimioterapia (EBRT/CT; cisplatino o carboplatino con 5-fluorouracilo) para cánceres vesicales de alto riesgo (T1G3, T1G1–2 relacionado con Tis, multifocalidad o diámetro de tumor mayor a 5 cm) o varios cánceres vesicales superficiales recurrentes (Weiss, 2006). Se encontró que casi 80% de los pacientes (121/137) tratados con EBRT o EBRT/CT 4 a 6 semanas después de TURBT inicial tienen respuesta completa en la reestadificación de TURBT. A los sujetos que no mostraron respuesta completa (16/137; 12%) se les trató con cistectomía inmediata. Los índices de DSS y OS a 5 y 10 años para pacientes con respuesta completa fueron de 89 y 75%, y de 79 y 53%, respectivamente. Cuando la evaluación se limitó a individuos con tumores T1G3, los índices de DSS y OS a 5 y 10 años fueron 80 y 64% y 71 y 47%, respectivamente. Estos índices son comparables a los vistos en las series de cistectomía primaria en cáncer vesical T1 (Amling, 1994; Freeman, 1995; Malkowicz, 1990). Es de notar que los pacientes que reciben EBRT/CT tienen índices de DSS a cinco años mucho más elevados que los tratados sólo con EBRT. Estos datos son interesantes; sin embargo, se necesita un ensayo aleatorizado en que se compare EBRT o EBRT/CT con BCG para investigar por completo la utilidad de este método de preservación de órganos. A partir de un ensayo aleatorizado de fase III realizado por Harland y colaboradores, se reportó que la EBRT adyuvante no proporcionó beneficios sobre la observación sola en tiempo para la progresión, la supervivencia libre de progresión o OS para tumores vesicales T1G3 (Harland, *et al.*, 2007).

El uso primario de EBRT ha sido en TCC con invasión de músculo; sin embargo, muchos oncólogos consideran que la participación de la radioterapia en el tratamiento de TCC ha sido limitada. Los oncólogos quirúrgicos y médicos suelen recomendar EBRT sólo para los pacientes que no son adecuados, desde el punto de vista médico, para cistectomía, o que la rechazan, o como una paliación para tumores con avance local, irresecables. La cistectomía radical sigue siendo el tratamiento de referencia para TCC superficial recurrente y con invasión primaria de músculo en Estados Unidos, a pesar de la ausencia de evidencia robusta que respalde su superioridad. En realidad, el método de tratamiento "óptimo" sigue siendo indeterminado.

En estudios tempranos, ni la monoterapia con radiación ni la radioterapia con precistectomía mostraron beneficios en DSS o OS en comparación con la cistectomía radical (Huncharek, 1998). Sin embargo, la mayoría de esos estudios tuvieron tamaños de muestra pequeños, en comparación con los pacientes con estadificación patológica y clínica, y usaron técnicas inadecuadas para los estándares actuales. La monoterapia de radiación produce peores índices de control local, pero índices de supervivencia a cinco años comparables con los de la cistectomía radical. En el caso de TCC con invasión de músculo, en tres de cuatro ensayos aleatorizados que compararon EBRT (50 Gy o menos) más cistectomía inmediata en comparación con EBRT primario (60 Gy) y cistectomía demorada (de último recurso) se mostraron índices de supervivencia a largo plazo equivalentes a los de cualquier tratamiento; sólo en un ensayo se encontró un beneficio significativo relacionado con la cistectomía inmediata (Bloom, 1982; Miller, 1977; Sell, 1991). Además, no hay diferencia significativa en los índices de supervivencia a 5 y 10 años o índices de desarrollo de metástasis a distancia, como se ve con la cistectomía demorada o de preservación de órganos (Horowich, 1995; Petrovich, 2001). El uso de tratamientos de modalidad combinada para preservar órganos sin comprometer los resultados del tratamiento se ha vuelto un método de tratamiento de elección para muchos cánceres, como los mamarios, esofágicos, laríngeos y anorrectales. La obtención de resultados equivalentes mediante cirugía con preservación de órganos ha hecho que este sea un tratamiento razonable y adecuado para algunos pacientes con TCC con invasión de músculos.

B. Tratamiento de modalidad combinada de cáncer vesical con invasión muscular (resección transuretral de vejiga, quimioterapia y EBRT) y preservación de órganos

Se han completado varios ensayos aleatorizados prospectivos donde se evalúa la terapia de modalidad combinada para la preservación de la vejiga. En general, a cada estudio ha seguido un algoritmo de preservación vesical que incluye TURBT máxima, seguida por quimiorradiación por inducción, y una evaluación de la respuesta al tratamiento. Los individuos con respuesta completa en el aspecto clínico continuaron con tratamiento de preservación de la vejiga; a todos los demás se les recomendó para cirugía de extirpación. El grado en que se complete la TURBT (completa y visible en comparación con no visible) está relacionado con índices de cistectomía de preservación con índices de preservación mucho menores.

Las características clave de los ensayos contemporáneos de preservación de la vejiga se presentan en el cuadro 26.4.

Como un cuerpo de trabajo, más de 1 000 pacientes se han enrolado en estos ensayos. Se ha evaluado la eficacia y seguridad de varios anticitotóxicos cuando se administran con EBRT. También se ha atendido la programación de la aplicación de quimioterapia. Las programaciones de quimiorradiación concurrente ofrecen a menudo índices de respuesta completa más elevados, en comparación con la administración secuencial (Shipley, 1998, 2005). Las combinaciones de quimioterapia basadas en cisplatino con 5-fluorouracilo (5-FU), paclitaxel o gemcitabina parecen adecuadas para el tratamiento multimodal para tolerabilidad, radiosensibilidad y efectos citolíticos complementarios (Kaufman, 2000; von der Maase, 2005). Los regímenes quimioterápicos con cisplatino administrados de manera concurrente con EBRT fueron bien tolerados y produjeron aumento significativo en la libertad de metástasis distante y en la supervivencia general. Sin embargo, se encontró que ciclos adicionales de quimioterapia no eran benéficos en relación con índices de respuesta completa, supervivencia libre de metástasis o supervivencia general, y se relacionaron con morbilidad y mortalidad más elevadas (Tester, 1993; Shipley, 1998). La

Cuadro 26.4. Ensayos de preservación de la vejiga en modalidad combinada contemporánea.

Series (años)	Tratamiento de inducción[a]	Índice CR[b]	OS a 5 años
Shipley: RTOG 85-12 (1987)	CDDP + EBRT	66%	52%
Tester: RTOG 88-02 (1993) (Tester, 1993)	MCV + CDDP + EBRT	75%	51%
Sauer, *et al.* (1998)	CDDP/Carbo + EBRT	71%	56%
Shipley: RTOG 89-03 (1998) (Shipley, 1998)	+/– MCV neoadyuvante, luego CDDP + EBRT	59%	49%
Kaufman: RTOG 95-06 (2000) (Kaufman, 2000)	5FU + CDDP + EBRT	67%	
Arias (2000)	MVAC neoadyuvante y luego CDDP + EBRT	68%	48%
Hussain: SWOG (2001) (Hussain, 2001)	CDDP + 5FU + EBRT		45%
Rodel: Erlangen (2002) (Rodel, 2002)	CDDP/Carbo + EBRT	72%	50%
Hagan: RTOG 97-06 (2003) (Hagan, 2003)	CDDP + EBRT dos veces al día	74%	
Kaufman: RTOG 99-06 (2009)	TAX + CDDP + EBRT dos veces al día	81%	56%
RTOG 0223	TAX + CDDP + EBRT dos veces al día en comparación con 5FU + CDDP + EBRT dos veces al día	N/A	N/A
RTOG 0524	PAX + TMaB + EBRT en comparación con PAX + EBRT	N/A	N/A

[a] Todos los pacientes sometidos a TURBT antes del tratamiento de inducción.
[b] Índice de respuesta completa en el momento de la cistoscopia posterior a la inducción.
CR índice de respuesta completa OS, supervivencia general; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; CDDP, cisplatino; EBRT, radioterapia con haz externo; MCV, metotrexato, cisplatino, vinblastina; 5FU, 5-fluorouracilo; TAX, taxotere; GEM, gemcitabina; MVAC, metotrexato, vinblastina, adriamicina, cisplatino; Carbo, carboplatino; Pax, paclitaxel; TMaB, trastuzumab.

gemcitabina y los taxanos también han mostrado actividad significativa de un solo fármaco contra TCC. La evaluación del cisplatino concurrente y el paclitaxel con EBRT seguidos por gemcitabina y cisplatino adyuvantes ha producido una toxicidad aceptable y ha mostrado un promisorio índice de respuesta completa de 81% (Kaufman, 2009). En el caso de pacientes que no son aptos en el aspecto médico para quimioterapia con cisplatino, un resumen reciente ha mostrado resultados promisorios con el uso de 5FU y mitomicina C concurrentes con radioterapia, lo que sugiere la superioridad de la quimiorradiación combinada sobre la radiación sola (James, 2010).

En el caso de pacientes que logran una respuesta completa a la fase de inducción del tratamiento, este método, seguido por la quimioterapia de consolidación, produce índices de supervivencia a largo plazo, libre de enfermedad, general y libre de metástasis equivalentes a los logrados con la cistectomía radical. Los índices de supervivencia a cinco años van de 50 a 62%, y casi dos tercios de los supervivientes mantienen la vejiga con buen funcionamiento. La incidencia de cistectomía realizada para paliación de la morbilidad relacionada con el tratamiento es baja (Zeitman, 2001). Los índices de superficie general y libre de metástasis obtenidos a partir de estas estrategias mediante preservación de órganos se aproximan a los logrados con cistectomía radical primaria (Nichols, *et al.*, 2000; Stein, 2001; Zeitman, 2000), lo que sugiere que la supervivencia está influida por la presencia o ausencia de metástasis distante en el diagnóstico. La supervivencia general limitada, orientada por índices elevados de metástasis distante, resalta la necesidad de optimizar el tratamiento sistémico, y de seleccionar mejor a los pacientes que podrían obtener beneficios del tratamiento local.

En varios estudios se han evaluado el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y la expresión Her-2/neu en el cáncer vesical. La tinción inmunohistoquímica ha revelado sobreexpresión de Her-2/neu en 40 a 80% de los tumores. Los datos de la relación entre la expresión y la respuesta al tratamiento son contradictorios. En un reporte se evaluó el uso de EGFR, Her-2, o ambos, con quimioterapia, resistencia a la radioterapia y resultados del tratamiento (Chakravarti, *et al.*, 2005). Al parecer, la expresión de EGFR tiene un factor pronóstico favorable para TCC con invasión de músculo y se relaciona con supervivencia absoluta y específica de enfermedad más elevada y con significancia estadística ($p = 0.044$ y $p = 0.42$, respectivamente). La tendencia hacia menor incidencia de metástasis distante también se relacionó con expresión de EGFR. La expresión de Her-2 se correlacionó de manera significativa con índices de respuesta reducidos para quimiorradiación. A diferencia de otros estudios, p53, p16 no tuvieron significancia pronóstica (Del Muro, 2004). *In vitro*, un efecto sinérgico entre EGFR y radiación ionizante ha mostrado que aumenta la apoptosis cuando se le compara con EGFR sola (Maddineni, *et al.*, 2005). Las posibles implicaciones diagnósticas y terapéuticas de estos datos permanecen sin aclararse.

Después de la quimiorradiación, se encuentra tumor residual en 20 a 30% de los pacientes en cistoscopia y TURBT de reestadificación. Además, 20 a 30% de los pacientes que logran respuesta completa desarrollan un TCC nuevo o recurrente. Por lo general, la mitad de estos tumores son superficiales y la mitad invaden el músculo. Las recurrencias persistentes y superficiales de TCC se tratan con éxito mediante TURBT, con o sin quimioterapia intravesical. Los resultados del tratamiento para personas con recurrencias superficiales son comparables con las de quienes alcanzan respuesta completa. Las recurrencias invasoras se tratan con cistectomía inmediata. La cirugía de preservación de órganos no está relacionada con compromiso en la supervivencia general (Rodel, 2002; Dunst, *et al.*, 2001; Zeitman, 2001). Aunque no hay diferencias en la supervivencia general en pacientes que más adelante desarrollan recidiva superficial de la enfermedad, el índice de supervivencia a cinco años es menor para pacientes con vejiga nativa que para los que no han desarrollado una recurrencia.

C. Mejoramiento de los resultados del tratamiento

Al parecer, existe una relación de respuesta a dosis para TCC. La capacidad de entregar dosis más elevadas de radioterapia requiere la planeación detallada del tratamiento y técnicas de aplicación que puedan dejar a un lado el intestino delgado y el recto. La EBRT basada en la anatomía y guiada mediante imagenología tiene diversos objetivos, incluidos el enfoque exacto del tumor, la capacidad de aplicar con seguridad dosis de radiación más elevadas y la reducción al máximo de la toxicidad del tejido normal. La importancia de la EBRT conformacional guiada mediante imagenología se ha analizado en la sección sobre cáncer de próstata. Una vez más, la precisión del tratamiento que incluye la adecuación al movimiento del órgano y la posición del paciente son muy importantes. Al igual que con los tumores de próstata y otros cánceres pélvicos, la presión externa impuesta por el intestino y el recto circundantes, además de los cambios en el volumen de la orina dentro de la vejiga, llevan a variación considerable en la posición de la vejiga (Pos, *et al.*, 2003; Langen, 2001). Se han usado la colocación del marcador de referencia y la imagenología en tiempo real y parecen promisorias (Shimizu, 2000). Para el tratamiento de TCC que preserva la vejiga, esto también conlleva la opción de crear más adelante derivaciones continentes para pacientes que tienen respuesta incompleta a la quimiorradiación de inducción.

Otros métodos de intensificación de dosis son braquirradioterapia y regímenes de *fraccionamiento alterado*. Centros europeos seleccionados han usado braquirradioterapia intersticial, por lo general además de EBRT, para tratar TCC con índices de control local reportados de 70 a 90%, preservación excelente de la función vesical y baja toxicidad relacionada con el tratamiento. Sin embargo, en ausencia de los ensayos prospectivos aleatorizados que comparen el resultado del tratamiento y la toxicidad, la braquirradioterapia intersticial no puede considerarse un estándar de cuidado para TCC. Como se analizó en la sección “Principios generales de radioterapia”, el escalamiento de dosis mediante programaciones de fraccionamiento alteradas (Housset, *et al.*, 1993; Hagan, 2003; Sangar, *et al.*, 2005; Kaufman, 2000) mejora el índice terapéutico al aplicar una dosis de radioterapia muy eficaz. Los regímenes agresivos con dosis intensificada producen índices de respuesta completa más elevadas, a costa de toxicidad más a menos considerable. Se necesitan datos de seguimiento a más largo plazo para evaluar de manera completa la eficacia y seguridad de tales métodos.

El tratamiento de preservación de la vejiga proporciona una opción para casos seleccionados con TCC invasivo, sin supervivencia comprometida. La selección de pacientes para métodos que preservan la vejiga es de primordial importancia. Sólo a los que sean viables como candidatos quirúrgicos primarios debe considerárseles para este método, porque lo indicado puede ser la cistectomía de preservación de órganos. Aún falta por determinarse el régimen óptimo de radioterapia y quimioterapia combinadas.

D. Toxicidad de la radioterapia para cáncer vesical

Las toxicidades relacionadas con el tratamiento durante y después de la quimiorradiación afectan sobre todo a vejiga, recto e intestino delgado. La enteritis aguda y la cistitis son quejas frecuentes en la mayoría de los pacientes. Por lo general, esos problemas son leves y se tratan de manera sintomática. Se reporta toxicidad fuerte relacionada con la médula ósea. Se reporta en hasta 10% de los sujetos con preservación de órganos. Se han reportado índices de disfunción vesical crónica de hasta 10%, pero la reducción sintomática de la capacidad de la vejiga es rara. Las lesiones rectales y del intestino delgado crónicas de gravedad moderada se reportan en 3 a 4% y 1 a 2%, respectivamente. Los índices de mortalidad son ≤ 1% (Chao, 1995). Con el uso más amplio de las técnicas conformacionales de radioterapia, puede anticiparse la declinación continua en la toxicidad.

▶ Cánceres de riñón, pelvis renal y uréter

En el pasado, la EBRT tuvo uso limitado en el tratamiento de adenocarcinoma renal (RCC) primario. Nuevos datos que usan técnicas avanzadas hacen de la radioterapia una modalidad prometedora en el tratamiento de RCC. En experimentos *in vivo* e *in vitro* se ha encontrado radiosensibilidad variable aunque baja a EBRT fraccionada convencional (Ning, *et al.*, 1997). Los ensayos aleatorizados no han demostrado beneficio en la supervivencia general o libre de recidiva a partir de radioterapia pre o posquirúrgica (Van der Werf Messing, 1981; Van der Werf Messing, 1973; Juusela, *et al.*, 1977; Finney, 1973; Kjaer, 1987). Más estudios retrospectivos contemporáneos con mejor selección de pacientes y uso de técnicas de EBRT modernas sugieren beneficio de la EBRT posquirúrgica en casos seleccionados con riesgo alto de falla local-regional (T3a y T3c) (Makarewicz, 1998; Kao, *et al.*, 1994; Stein, 1992). La radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) permite aplicar una dosis elevada por fracción a tumores renales y, al parecer, supera cualquier posible radiorresistencia de RCC. Estudios iniciales que usan SBRT en tumores RCC primarios en pacientes sin cirugía muestran un índice razonable de control local (Beitler, 2004; Svedman, 2008; Wersall, 2005).

De manera similar, existen datos escasos que apoyen un beneficio de EBRT para carcinoma de pelvis renal o ureteral. Algunos estudios muestran un beneficio de control local a partir de la irradiación después de la nefroureterectomía en pacientes en T3 a T4, N0 o con ganglios positivos (Maulard-Durdux, *et al.*, 1996; Cozad, 1992, 1995).

La EBRT tiene aplicación en el adenocarcinoma renal y los cánceres de pelvis renal y ureterales. La radioterapia paliativa es eficaz en el alivio del dolor por metástasis ósea, paliación de secuelas neurológicas de metástasis encefálica y compresión o invasión de médula espinal y raíces nerviosas (Sheehan, *et al.*, 2003; Huguenin, *et al.*, 1998; Onufrey y Mohiuddin, 1985; Wronski, *et al.*, 1997). SBRT también se ha usado con alto grado de éxito en la paliación de metástasis medular a partir de RCC (Nguyen, 2010).

CÁNCERES URETRALES

Los cánceres uretrales primarios son muy raros en hombres y mujeres. La base de datos National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) de Estados Unidos sólo identifica 1 615 casos en el periodo entre 1973 y 2002 (www.seer.cancer.gov). Como resultado, el conocimiento relacionado con factores de riesgo es demasiado limitado y no hay consenso en relación con el tratamiento óptimo. El aspecto histológico del cáncer epidermoide es, al parecer, el más común, seguido por el adenocarcinoma y TCC. Las lesiones distales o anteriores tienen, en apariencia, un pronóstico más favorable que las proximales o posteriores.

Cáncer de la uretra femenina

El adenocarcinoma uretral abarca menos de 0.003% de los cánceres de vías urogenitales en mujeres (Meis, 1987). La estrategia de tratamiento para cada paciente se basa en gran medida en el tamaño y la ubicación del tumor; sin embargo, el pronóstico sigue siendo más o menos malo, sin importar el método de tratamiento.

La escisión quirúrgica se ha usado para pequeñas lesiones de la uretra distal con éxito limitado (Bracken, 1976). Tanto EBRT como braquirradioterapia son opciones a la resección quirúrgica de cánceres uretrales < 1 cm de tamaño en etapa temprana. En el caso de lesiones más grandes, o que se han extendido a las estructuras circundantes, se recomienda la radiación EBRT prequirúrgica a los ganglios inguinales, ilíacos externos e hipogástricos (Grigsby, 1998b). Se aplican dosis de 45 a 50 Gy a ganglios sin afectación clínica, con un refuerzo adicional de 10 a 15 Gy a cualquier ganglio afectado. Una dosis total de 60 a 70 Gy se aplica al tumor a través de campos reducidos.

Los tumores que afectan la uretra posterior a menudo incluyen la vejiga y tienen elevada incidencia de afectación ganglionar. Es posible tratarlos con avance local mediante radioterapia y evisceración prequirúrgica. Si es factible, lesiones tempranas pueden tratarse con resección quirúrgica y EBRT posquirúrgica o EBRT sola. Se observan índices de control local de 20 a 30% y, de manera correspondiente, bajos índices de supervivencia a cinco años (Grigsby, 1998b). Las dosis de EBRT prequirúrgicas suelen estar en el rango de 45 a 50 Gy. Las dosis definitivas y posquirúrgicas entregan 45 a 50 Gy a la pelvis y ganglios sin afectación clínica, con un refuerzo de 10 a 15 Gy para los ganglios afectados. La dosis total de 60 Gy se entrega a toda la superficie de la mucosa vaginal y se utiliza braquirradioterapia para administrar una dosis final de 70 a 80 Gy (Grigsby, 1998a) al tumor principal.

Las estenosis uretrales son las complicaciones que se reportan con más frecuencia en el tratamiento de radioterapia. También pueden ocurrir incontinencia urinaria, cistitis y atrofia vaginal. Fístulas y obstrucción del intestino delgado por radiación o necrosis del tumor son poco frecuentes.

Cáncer del pene y la uretra masculinos

La cirugía ha sido la elección primaria de tratamiento para cáncer peneano. Aunque son muy eficaces, ni la penectomía parcial ni la total representan una elección terapéutica deseable. A causa de la rareza del cáncer peneano, no se han realizado ni es probable que se completen ensayos aleatorizados que comparen varias opciones de tratamiento. Los índices elevados de éxito con preservación quirúrgica han permitido intentos en la preservación de órganos con el uso de la radiación sola. De manera similar, la relativa escasez de casos ha imposibilitado el desarrollo de tratamientos de radioterapia estandarizados. Se necesita una dosis mínima de 60 a 65 Gy para el control del tumor primario. Es importante la cuidadosa selección de pacientes, y los candidatos óptimos deben tener tumores distales, diferenciados de manera moderada a adecuada, hasta de 4 cm de diámetro.

Pueden usarse EBRT y braquirradioterapia intersticial para tratar lesiones peneanas. Si no se ha realizado antes, se requiere la circuncisión antes de un tratamiento de radioterapia. Lesiones pequeñas en la superficie del glande y el tallo distal pueden tratarse con haces de electrones de ortovoltaje o baja energía. Lesiones más grandes y que invaden el pene, la uretra peneana y la uretra bulbosa se tratan con EBRT sola o EBRT seguida por braquirradioterapia intersticial mejorada. La braquirradioterapia es necesaria para acumular dosis para los más de 65 Gy primarios. La irradiación profiláctica de los ganglios linfáticos inguinales y pélvicos bilaterales a 45 a 50 Gy acompaña el tratamiento de todas las lesiones primarias, excepto las más superficiales. Los ganglios palpables y con sospecha clínica reciben 65 a 70 Gy. Se han reportado índices de falla local de 15 a 37% (Sarin, *et al.*, 1997; Rozan, 1995). Las lesiones de uretra prostática de tratan de manera similar a las de cáncer de próstata.

El alto riesgo de falla sistémica relacionado con tumores uretrales produce índices de supervivencia a cinco años de 55 y 15% para tumores uretrales distales y proximales, respectivamente (Heysek, *et al.*, 1985). La quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes, con cirugía reservada para rescate, son la estrategia para lesiones más avanzadas (Eisenberger, 1992; Husein, *et al.*, 1990). De manera similar a la estrategia empleada para la preservación de órganos en otros sitios, se ha usado la quimiorradioterapia concurrente (Cohen, 2008) para lesiones avanzadas.

Sin importar la *toxicidad del tratamiento*, entre las secuelas agudas, temporales, se incluyen descamación activa, húmeda de la piel del pene, polaquiuria, tenesmo vesical, disuria, nicturia y diarrea intermitente. El riesgo de necrosis de tejido suave, fibrosis y fimosis son secuelas que limitan la dosis para irradiación del pene. Estenosis uretral, meatal, o ambas, son las complicaciones más comunes de irradiación peneana y uretral y son dependientes de la dosis y la técnica. Las estenosis sintomáticas están relacionadas con la edad del hombre e incluyen dilatación uretral, mientras la uretrotomía se reserva para casos graves. Aunque la actividad sexual se interrumpe de manera casi uniforme durante el curso del tratamiento, la mayoría de los pacientes mantienen potencia completa o un poco disminuida después de la radioterapia (Opjordsmoen y Fossa, 1994).

Tumores testiculares

El testicular es el cáncer más común en hombres entre 15 y 34 años. Por razones desconocidas, la incidencia de carcinoma testicular se ha incrementado en el mundo entero, y los mayores aumentos se observan en el seminoma. El cáncer testicular sigue siendo uno de los más curables, con índices de supervivencia relativa a cinco años de 96 a 99% para casos no metastásicos. EBRT ha sido importante en el manejo de tumores de células germinativas (GCT) seminomatosos puros de los testículos, pero es sobre todo adyuvante o paliativo en el tratamiento de *GCT no seminomatoso (NSGCT)*. Más aún, EBRT tiene función limitada en el tratamiento paliativo en NSGCT diseminado, porque pacientes con metástasis encefálica aún pueden curarse con quimioterapia.

Tumores

Los seminomas representan 40% de los GCT testiculares y ocurren en hombres un poco mayores (mediana de edad, 33 años) que el GCT testicular no seminomatoso. Estos GCT (carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma, tumor de saco vitelino y GCT combinados) abarcan el 60% restante de los tumores testiculares, alcanzan su punto máximo a una edad un poco más temprana (mediana de edad, 27 años) y están relacionados con elevaciones en β-HCG, α-fetoproteína o ambas en 80% de los casos. La orquiectomía inguinal radical con ligadura elevada del cordón espermático sigue siendo el principal método terapéutico para *GCT seminomatosos* puros, seguido por vigilancia, radioterapia o quimioterapia.

Se ha usado radioterapia adyuvante para reducir el riesgo de recurrencia local y regional en ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos ipsilaterales. En la figura 26.4 se muestra la incidencia y ubicación de metástasis ganglionares en etapa temprana de tumores testiculares de los lados izquierdo y derecho. La EBRT posorquiectomía profiláctica clásica empleada para reducir la incidencia de recurrencias ganglionares pélvicas y paraaórticas ipsilaterales se muestra en la figura 26.5A y B. La exquisita radiosensibilidad del seminoma puro ha permitido la reducción progresiva en la dosis de radioterapia usada para tratar seminoma, sin reducción en los índices de supervivencia libres de recidiva (Jones, *et al.*, 2005; Gurkaynak, *et al.*, 2003; Niewald, *et al.*, 1995). El papel de EBRT en el tratamiento de seminoma puro ha cambiado en gran medida en los últimos 10 años. Debido a que índices de supervivencia específicos de enfermedad y generales equivalentes pueden lograrse con EBRT adyuvante o vigilancia para seminoma de etapa I (pT1 a 3, N0, M0, S0), además de la ausencia de secuelas relacionadas con el tratamiento y el riesgo de cáncer secundario (Chao, 1995; Huyge, 2004; Travis, 1997; Zagars, 2004), la vigilancia se ha vuelto un método preferido para muchos centros (Choo, *et al.*, 2005; Miki, *et al.*, 1998; Warde, 1995, 2002, 1997).

Investigadores en el Princess Margaret Hospital (PMH) observaron índices libres de recidiva (RFR) a cinco años de 80 a 85% para pacientes en etapa I que participaron en un protocolo de vigilancia activo, en comparación con los que se sometieron a EBRT adyuvante (95 a 99%) (Warde, 2005). Índices comparables de supervivencia a cinco años específicos de la causa se lograron con EBRT de rescate después de vigilancia y EBRT de posorquiectomía (99.8 y 100%, respectivamente). El riesgo actuarial a 10 años de necesidad de quimioterapia de último recurso no aumentó de manera significativa con la vigilancia.

Se determinó que el sitio primario de recidiva en la población de vigilancia son los ganglios linfáticos paraaórticos aislados (89%). Sólo 10% de las recidivas incluyen regiones ganglionares pélvicas afectadas. Casi 70% de las recidivas después de EBRT profiláctica de ganglios paraaórticos y pélvicos también se encontraron en lugares supradiafragmáticos. Estos datos llevan a la conclusión de que la vigilancia debe ser el estándar del cuidado en seminoma en etapa I (Warde, 2005). Sin embargo, hasta hace poco la vigilancia no se aceptaba de manera extendida como un estándar de tratamiento. Un patrón de cuidado que evalúa las prácticas de tratamiento en centros hospitalarios de Canadá y Estados Unidos mostró variaciones significativas en los patrones de práctica (Choo, *et al.*, 2002). Además, no todos los pacientes eligen la observación posorquiectomía, ni todos son candidatos adecuados para los protocolos de vigilancia. Los que no cumplen el tratamiento y los que tienen características patológicas relacionadas con índices de recurrencia mucho más elevados, como tumores de más de 4 cm, invasión de red testicular, invasión de espacio linfovascular y edad de 33 años o menos, tal vez no sean candidatos idóneos para vigilancia (Parker, *et al.*, 2002; Richie, 2003; Warde, 1997, 2002). Consideraciones adicionales son los efectos secundarios a largo plazo de las exploraciones radiográficas frecuentes en varios años y el costo relacionado con la vigilancia. Un resumen de las guías de vigilancia para seminoma testicular en etapa I se muestra en el cuadro 26–5.

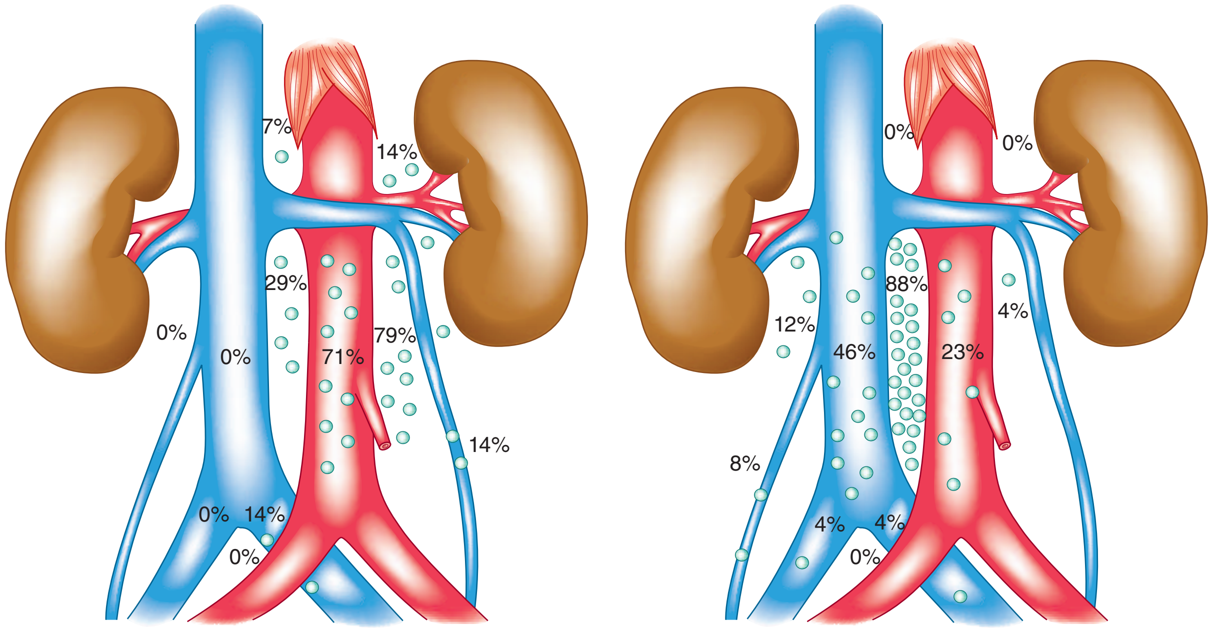
El patrón de recurrencia que sigue la vigilancia y la EBRT profiláctica requiere investigaciones del uso de campos de tratamiento más pequeños, enfoque en los ganglios paraaórticos y omisión del tratamiento de los ganglios pélvicos (irradiación de campo limitado; figura 26–5A), incluido un ensayo aleatorizado por parte de MRC. Los índices de supervivencia libres de recidiva que usan EBRT de campo limitado fueron equivalentes a los vistos con la irradiación "en pata de perro" clásica, y la toxicidad hematológica, gastrointestinal y gonadal fue reducida. Sin embargo, las recurrencias ganglionares pélvicas fueron más elevadas con EBRT de campo limitado (Fossa, *et al.*, 1999; Kiricuta, *et al.*, 1996; Logue, *et al.*, 2003; Niazi, *et al.*, 2005; Rowland, *et al.*, 2005; Sultanem, 1998). Los pacientes que eligieron EBRT de campo limitado tal vez deben tener vigilancia pélvica por un mínimo de 10 años como un componente de su plan de tratamiento. Las recurrencias ganglionares pélvicas se tratan en última instancia con EBRT o quimioterapia (Power, *et al.*, 2005). Además

Cuadro 26.5. Guías de vigilancia para seminoma testicular en etapa I.

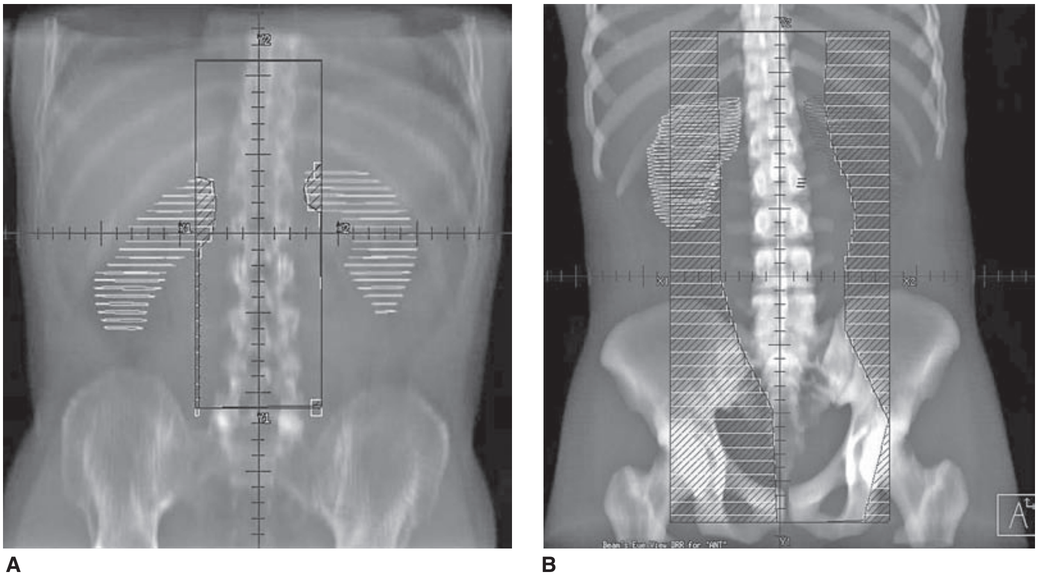
Cada 3 a 4 meses, años 1 a 3[a] Antecedentes y exploración física AFP sérico, β-hCG, LDH
Cada 3 a 4 meses, años 1 a 10 CT abdominal/pélvica
Cada 6 meses, años 1 a 10 Radiografía torácica

[a] Después del año 3, la frecuencia cambia a cada 6 meses hasta el año 7 y luego es anual.

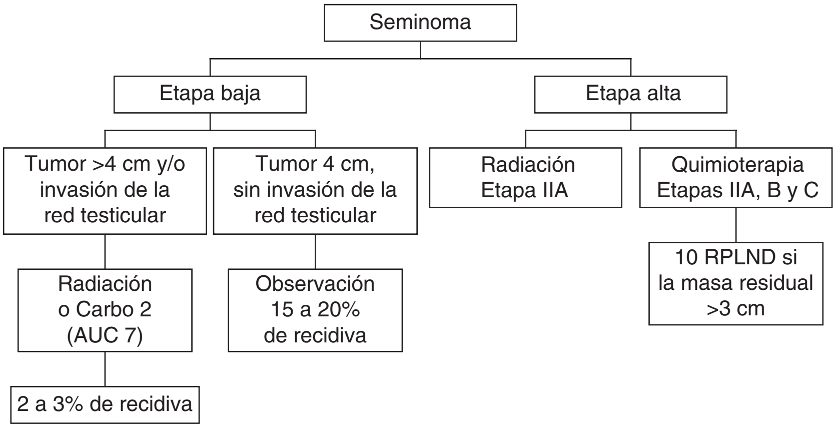
AFP, α-fetoproteína; hCG, coriogonadotropina; LDH, lactatodeshidrogenasa.



▲ **Figura 26.4.** ***A:*** incidencia y ubicación de ganglios linfáticos en riesgo de seminoma testicular del lado izquierdo en etapa temprana. ***B:*** incidencia y ubicación de ganglios linfáticos en riesgo de seminoma testicular del lado derecho en etapa temprana. (Adaptada de: Donohue JP *et al*. Distribution of nodal nets in nonseminomatous testis cancer. J Urol, 1982;126:315.)



▲ **Figura 26.5.** ***A:*** campo de tratamiento paraaórtico ("campo limitado") para irradiación ganglionar profiláctica para seminoma testicular en etapa I. ***B:*** campo de tratamiento pélvico y paraaórtico ("en palo de hockey" o "pata de perro") para irradiación ganglionar profiláctica para seminoma testicular en etapa I.


Seminoma
Etapa baja
Etapa alta
Tumor >4 cm y/o invasión de la red testicular
Tumor 4 cm, sin invasión de la red testicular
Radiación Etapa IIA
Quimioterapia Etapas IIA, B y C
Radiación o Carbo 2 (AUC 7)
Observación 15 a 20% de recidiva
10 RPLND si la masa residual >3 cm
2 a 3% de recidiva

▲ **Figura 26.6.** Estrategia adaptada a riesgo para el tratamiento de seminoma en etapa I.

del beneficio de los portales de tratamiento reducidos, es razonable suponer que el uso creciente de IMRT lleva a disminuciones adicionales en la toxicidad aguda relacionada con EBRT, pero el efecto a largo plazo en el riesgo de cánceres secundarios es incierto.

El mayor cambio en el tratamiento del seminoma en etapa I ha sido el uso de carboplatino como fármaco único. A partir de cinco ensayos de fase II conducidos en Europa, se evaluaron los índices de supervivencia libres de recidiva con dos ciclos de posorquiectomía, carboplatino adyuvante. Con seguimiento que va de 14 a 74 meses, los índices de recidiva fueron < 1% y la toxicidad hematológica de grado 3 a 4 fue < 5%. El MRC condujo un ensayo prospectivo de fase III en que se distribuyó de manera aleatoria a hombres con seminoma en etapa I a EBRT de campo limitado de 20 a 30 Gy (irradiación de ganglios paraaórticos) o campo amplio (ganglios pélvicos y paraaórticos) o un ciclo de carboplatino adyuvante (AUCx7) (Oliver, *et al.*, 2004; Oliver, *et al.*, 2005; Reiter, *et al.*, 2001; Dieckmann, *et al.*, 2000; Krege, *et al.*, 1997; Germa-Lluch, *et al.*, 2002). Con una mediana de seguimiento de cuatro años, los resultados indicaron que un solo ciclo de carboplatino no fue inferior a irradiación ganglionar profiláctica. Además, los índices de supervivencia libre de recidiva fueron equivalentes, los pacientes que recibieron carboplatino tenían menos probabilidad de requerir incapacidades laborales, y se reportaron menos tumores secundarios.

Con ausencia de consenso en relación con el tratamiento para seminoma en etapa I, el grupo Spanish Germ Cell Cooperative desarrolló una estrategia de tratamiento adaptada al riesgo (figura 26.6) (Aparicio, *et al.*, 2005). En 2010, la NCCN publicó nuevas guías prácticas para el tratamiento de seminoma testicular (http://www.nccn.org) que incorporan los datos de los ensayos contemporáneos de seminoma. El ímpetu para estas recomendaciones de tratamiento es, al parecer, el uso juicioso del tratamiento adyuvante en pacientes con riesgo significativo de recidiva de enfermedad. Al hacerlo, las últimas toxicidades relacionadas con quimioterapia y radioterapia pueden reducirse o evitarse.

El uso de EBRT posorquiectomía adyuvante en *seminoma en etapa II* (*pT1 a 3, N1 a 3, M0, S0 a 1*) está determinado por el volumen de la linfadenopatía retroperitoneal. A los pacientes en etapa IIA (ganglios únicos o múltiples hasta de 2 cm) y IIB (ganglios únicos o múltiples de 2 a 5 cm) se les trata con éxito mediante EBRT dirigida a los ganglios linfático paraaórticos y pélvicos ipsilaterales, empleando los campos denominados "en palo de jockey" o "en pata de perro" (figura 26.5B). Las dosis de 20 a 30 Gy a los ganglios pélvicos y paraaórticos seguidas por un refuerzo de 5 a 10 Gy para ganglios voluminosos arrojan índices de supervivencia a 5 y 10 años, libres de recidiva, específicas de la causa y generales, de 85, 94 y 93%, respectivamente (Chung, *et al.*, 2004; Classen, *et al.*, 2003; Rowland, *et al.*, 2005; Warde, 1998). La heterogeneidad dentro de los seminomas en etapas clínicas IIA y IIB debidas a la presencia de una masa ganglionar en comparación con varias ha llevado al uso sugerido de carboplatino como único fármaco con EBRT, sobre todo para la etapa IIB (Patterson, *et al.*, 2001). Los pacientes con afectación ganglionar retroperitoneal voluminosa (5 cm o más, IIC) tienen índices elevados de recidiva distante. El estándar de cuidado es de tres ciclos de cisplatino-etopósido y bleomicina (PEB) o cuatro ciclos de etopósido y cisplatino, seguidos por vigilancia. La enfermedad residual < 3 cm puede observarse de cerca, tratarse con radioterapia o resecarse mediante cirugía. Masas ≥ 3 cm deben extirparse. La irradiación profiláctica mediastinal para seminoma en etapa II se abandonó desde hace mucho. Los índices de recurrencia supradiafragmática se aproximan a 3% y pueden tratarse con éxito como último recurso con quimioterapia que utiliza varios fármacos. EBRT no participa en el tratamiento de seminoma en etapas IIC, III, y IV.

A. Toxicidad del tratamiento de radioterapia de seminoma testicular

La toxicidad relacionada con el tratamiento en EBRT pélvica y paraaórtica tiene naturaleza gastrointestinal y puede tratarse con facilidad. Entre las secuelas comunes se pueden incluir náusea, diarrea, tenesmo rectal, úlcera péptica, reflujo gastroesofágico (GERD) y reducción temporal de la espermatogénesis (García-Serra, *et al.*, 2005; Joos, *et al.*, 1997). Se ha estimado que 50% o más de los hombres a quienes se les diagnostica cáncer testicular tienen alteraciones en la espermatogénesis en el momento del diagnóstico, lo que complica la caracterización precisa de los efectos de EBRT en la fertilidad (Fossa, *et al.*, 1986; Gordon, *et al.*, 1997; Pasquolotto, 2003). Al parecer, la magnitud y duración de la oligospermia se relacionan con la dosis y se considera que las dosis con dispersión testicular son responsables de las perturbaciones en la fertilidad. Las perturbaciones relacionadas con la radiación en la espermatogénesis pueden reducirse al máximo al mantener las dosis de dispersión a < 20 cGy, además del uso de campos de tratamiento más pequeños (Joos, *et al.*, 1997; Melchior, *et al.*, 2001). Esto se logra con facilidad mediante métodos de tratamiento contemporáneos. Los pacientes tratados con EBRT posorquiectomía tienen más de 50% de oportunidades de recuperar la espermatogénesis normal y todos los pacientes recuperan por lo menos parte de la misma, por lo general 1 a 2 años después de terminado el tratamiento (Gordon, *et al.*, 1997; Nalesnik, *et al.*, 2004). Tal vez la existencia de perturbaciones importantes en la espermatogénesis más adelante en el curso pos-EBRT se deba a pretratamiento alterado de la producción de espermatozoides y no tanto al efecto de la radiación de dispersión en el testículo no tratado.

Se ha reportado un aumento pequeño pero mensurable en el riesgo de segundos cánceres después de un periodo latente de 10 a 20 años (Hughes, *et al.*, 2003; Travis, 1997; Zagars, 2004). Sin embargo, en algunos reportes, la incidencia general observada de segundos cánceres no seminomatosos no aumentó de manera significativa cuando se le comparó con la incidencia esperada (Chao, 1995; Travis, 1997).

RESUMEN

La radiación terapéutica tiene una amplia historia en el tratamiento de cánceres genitourinarios (GU). Avances importantes se han logrado en su uso, sobre todo para cáncer de próstata, TCC de la vejiga con invasión de músculo y seminoma testicular, y la aplicación continua de la radioterapia en el tratamiento multidisciplinario de cánceres genitourinarios parece cierta. Los resultados del tratamiento general siguen mejorando junto con la disminución de los índices de toxicidad. Con el desarrollo tecnológico continuo, incluido el uso de radioterapia adaptativa, el descubrimiento y la aplicación de fármacos para tratamientos novedosos y los esfuerzos combinados de cada disciplina dentro de la oncología urológica, los pacientes con tumores genitourinarios tienen mayores posibilidades de quedar y permanecer libres de cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

Principios generales de radiobiología y cáncer de próstata

Aaronson DS *et al.* Salvage permanent perineal radioactive-seed implantation for treating recurrence of localized prostate adenocarcinoma after external beam radiotherapy. BJU Int 2009;104: 600-604.

Abramowitz MC. *et al.*: The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer. Cancer 2008; 112:55-60.

Arcangeli G *et al.*: Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 79(4):1013-1021.

Arcangeli G *et al.*: A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78:11-18.

Bagshaw MA *et al.*: Status of prostate cancer at Stanford University. NCI Monogr. 1988; 7:47-60.

Bolla M *et al.*: Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase III randomised trial. Lancet 2002; 360:103-106.

Bolla M *et al.*: Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med 2009; 360:2516-2527.

Boyer A *et al.*: Intensity-modulated radiotherapy: Current status and issues of interest. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51:880-914.

Brenner DJ, Hall EJ: Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43: 1095-1101.

Critz FA *et al.*: Simultaneous irradiation for prostate cancer: Intermediate results with modern techniques. J Urol 2000; 164:738-741; discussion 741-733.

Crook J *et al.*: Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60:15-23.

Crook J *et al.*: Postradiotherapy prostate biopsies: What do they really mean? Results for 498 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48:355-367.

D'Amico AV *et al.*: 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: A randomized controlled trial. JAMA 2004; 292:821-827.

Da Pozzo LF *et al.*: Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: The positive impact of adjuvant radiotherapy. Eur Urol 2009 55(5):1003-1011.

Dearnaley DP *et al.*: Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. Br J Cancer 2005; 92:488-498.

Dearnaley DP *et al.*: Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: First results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2007; 8:475-487.

Denham JW *et al.*: Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2005; 6:841-850.

Elder JS *et al.*: Radical perineal prostatectomy for clinical stage B2 carcinoma of the prostate. J Urol 1982; 127:704-706.

Fowler J *et al.*: Is alpha/beta for prostate tumors really low? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50:1021-1031.

Frank SJ *et al.*: Interstitial implant alone or in combination with external beam radiation therapy for intermediate-risk prostate cancer: A survey of practice patterns in the United States. Brachytherapy. 2007; 6:2-8.

Giordano SH *et al.*: Limits of observational data in determining outcomes from cancer therapy. Cancer 2008; 112:2456-2466.

Hanks GE *et al.*: Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. J Clin Oncol 2003; 21: 3972-3978.

Jabbari S *et al.*: Equivalent biochemical control and improved prostate-specific antigen nadir after permanent prostate seed implant brachytherapy versus high-dose three-dimensional conformal radiotherapy and high-dose conformal proton beam radiotherapy boost. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76:36-42.

King CR, Fowler JF: A simple analytic derivation suggests that prostate cancer alpha/beta ratio is low. [Comment In: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Sep 1;51(1):1-3 UI: 21407940]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51:213-214.

Kuban DA *et al.*: Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70:67-74.

Kupelian PA *et al.*: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58:25-33.

Langen KM, Jones DT: Organ motion and its management. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50:265-278.

Langen KM *et al.*: Evaluation of ultrasound-based prostate localization for image-guided radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57:635-644.

Laverdiere J *et al.*: The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. J Urol 2004; 171:1137-1140.

Lee B *et al.*: Feasibility of high-dose-rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: The University of California-San Francisco experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67:1106-1112.

Lee WR: Extreme hypofractionation for prostate cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2009; 9:61-65.

Litwin M: Measuring health related quality of life in men with prostate cancer. J Urol 1994; 152:1882-1887.

Lukka H *et al.*: Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. J Clin Oncol 2005; 23:6132-6138.

Mason MD *et al.*: Intergroup randomized phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) + radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP) (NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK, and INT: T94-0110; NCT00002633). In: Cox, ed. Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 52nd Annual Meeting, San Diego: Elsevier; 2010:S2.

McCammon R *et al.*: Toxicity assessment of pelvic intensity-modulated radiotherapy with hypofractionated simultaneous integrated boost to prostate for intermediate- and high-risk prostate cancer. Int J adiat Oncol Biol Phys 2009; 75(2):413-420.

Memmelaar J: Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. J Urol 1949; 62:340-348.

Merrick GS *et al.*: Permanent prostate brachytherapy: Is supplemental external-beam radiation therapy necessary? Oncology (Williston Park) 2006; 20:514-522; discussion 522-515.

Michalski JM *et al.*: Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 Phase I/II Dose Escalation Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 76(1):14-22.

Miles EF, Lee WR: Hypofractionation for prostate cancer: A critical review. Semin Radiat Oncol 2008; 18:41-47.

Millender LE *et al.*: Daily electronic portal imaging for morbidly obese men undergoing radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59:6-10.

Mohler J *et al.*: NCCN clinical practice guidelines in oncology: Prostate cancer. J Natl Compr Canc Netw 2010; 8:162-200.

Moinpour CM *et al.*: Health-related quality of life results in pathologic stage C prostate cancer from a Southwest Oncology Group trial comparing radical prostatectomy alone with radical prostatectomy plus radiation therapy. J Clin Oncol 2008; 26:112-120.

Nag S *et al.*: American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44:789-799.

Nguyen PL *et al.*: Patient-reported quality of life after salvage brachytherapy for radio-recurrent prostate cancer: A prospective Phase II study. Brachytherapy 2009; 8:345-352.

Nudell DM *et al.*: Radiotherapy after radical prostatectomy: Treatment outcomes and failure patterns. Urology 1999; 54:1049-1057.

Pasteau O, Degrais P: The radium treatment of cancer of prostate. Arch Roentgen Ray 1914; 18:396-410.

Peeters ST *et al.*: Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 2006; 24:1990-1996.

Pickles T *et al.*: Brachytherapy or conformal external radiotherapy for prostate cancer: A single-institution matched-pair analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76:43-49.

Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, *et al*: Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma–long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61:1285-1290.

Pinkawa M *et al.*: Health-related quality of life after adjuvant and salvage postoperative radiotherapy for prostate cancer—A prospective analysis. Radiother Oncol 2008; 88:135-139.

Pinkawa M *et al.*: Quality of life after whole pelvic versus prostate-only external beam radiotherapy for prostate cancer: A matched-pair comparison. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81(1):23-28.

Pollack A *et al.*: Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53:1097-1105.

Reiner WB, Walsh PC: An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol. 1979; 121:198.

Ritter M *et al.*: Hypofractionation for prostate cancer. Cancer J 2009; 15:1-6.

Roach M III *et al.*: Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: A meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47:617-627.

Roach M III *et al.*: Serum prostate-specific antigen and survival after external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. Urology 2003; 61:730-735.

Roach M III *et al.*: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006a; 65:965-974.

Roach M III *et al.*: Defining high risk prostate cancer with risk groups and nomograms: Implications for designing clinical trials. J Urol 2006b; 176:S16-S20.

Roach M III: Dose escalated external beam radiotherapy versus neoadjuvant androgen deprivation therapy and conventional dose external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer: Do we need both? Strahlenther Onkol 2007; 183(Spec No 2):26-28.

Roach M III *et al.*: Staging for prostate cancer: Time to incorporate pretreatment prostate-specific antigen and Gleason score? Cancer 2007; 109:213-220.

Roach M III: "Short-and long-term mortality with localized prostate cancer": Errors and omissions? Arch Intern Med 2008; 168:1351; author reply 1353.

Roach M III *et al.*: Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Long-term results of RTOG 8610. J Clin Oncol 2008; 26:585-591.

Roach MWK *et al.*: Prostate cancer. In: Hoppe P, Phillips and Roach M (eds.). *Textbook of Radiation Oncology*, 3rd ed. Elsevier, Philadelphia, PA, 2010:925-986.

Roach M III *et al.*: Radiation dose-volume effects and the penile bulb. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76:S130-S134.

Roach M *et al.*: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9413: Randomized trial comparing whole pelvic radiotherapy (WPRT) to prostate only (PORT) and neoadjuvant hormone therapy (NHT) to adjuvant hormone therapy (AHT). 2012 ASCO Genitourinary Symposium. San Francisco, California, 2012.

Rodrigues G *et al.*: Impact of ultrahigh baseline PSA levels on biochemical and clinical outcomes in two Radiation Therapy Oncology Group Prostate Clinical Trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 80(2):445-452.

Rogers R *et al.*: Radiation therapy for the management of biopsy-proven, local recurrence following radical prostatectomy. J Urol 1998; 160:1748-1753.

Sanda MG *et al.*: Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. N Engl J Med 2008; 358:1250-1261.

Sathya JR *et al.*: Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. J Clin Oncol 2005; 23:1192-1199.

Shinohara K, Roach M III: Technique for implantation of fiducial markers in the prostate. Urology 2008; 71:196-200.

Shipley WU *et al.*: Advanced prostate cancer: The results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32:3-12.

Sklar G: Combined antitumor effect of suramin plus irradiation in human prostate cancer cells: The role of apoptosis. J Urol 1993; 150: 1526-1532.

Speight JL, Roach M III. Advances in the treatment of localized prostate cancer: The role of anatomic and functional imaging in men managed with radiotherapy. J Clin Oncol 2007; 25:987-995.

Speight JL, Roach M III: Radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer: Evolving standards, consensus, controversies and new directions. J Clin Oncol 2005; 23:8176-8185.

Spiotto MT *et al.*: Radiotherapy after prostatectomy: Improved biochemical relapse-free survival with whole pelvic compared with prostate bed only for high-risk patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69:54-61.

Stephenson AJ *et al.*: Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2007; 25:2035-2041.

Stone NN *et al.*: Multicenter analysis of effect of high biologic effective dose on biochemical failure and survival outcomes in patients with Gleason score 7–10 prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73: 341-346.

Thompson IM *et al.*: Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: Long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol 2009; 181:956-962.

Tsuji H *et al.*: Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63:1153-1160.

Valicenti RK *et al.*: The efficacy of early adjuvant radiation therapy for pT3N0 prostate cancer: A matched-pair analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45:53-58.

Widmark A *et al.*: Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): An open randomised phase III trial. Lancet 2009; 373:301-308.

Wiegel T *et al.*: Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96–02/AUO AP 09/95. J Clin Oncol 2009; 27:2924-2930.

Willoughby T *et al.*: Target localization and real-time tracking using the Calypso 4D Localization System in patients with localized prostate cancer. Int J Rad Bio Phys 2006; 65:528-534.

Zietman AL: The case for neoadjuvant androgen suppression before radiation therapy. Mol Urol 2000; 4:203-208; discussion 215.

Zietman AL *et al.*: Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: A randomized controlled trial. JAMA 2005; 294:1233-1239.

Tumores de las vías urinarias

Munoz JJ: Upper tract urothelial neoplasms: Incidence and survival during the last 2 decades. J Urol 2000; 164(5):1523-1525.

Cáncer vesical

Amling *et al.*: Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1994; 151:31-35.

Bloom HJ *et al.*: Treatment of T3 bladder cancer: Controlled trial of pre-operative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. Br J Urol 1982; 54(2):136-151.

Brake M *et al.*: Recurrence and progression of stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder following intravesical immunotherapy with Bacillus Calmette-Guerin. J Urol 2000; 163(6):1697-1701.

Chakravarti A *et al.*: Expression of the epidermal growth factor receptor and Her-2 are predictors of favorable outcome and reduced complete response rates, respectively, in patients with muscle-invading bladder cancers treated by concurrent radiation and cisplatin-based chemotherapy: A report from the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62(2):309-317.

Dalbagni G *et al.*: Cystectomy for bladder cancer: A contemporary series. J Urol 2001; 165:1111.

Del Muro *et al.*: p53 and p21 expression levels predict organ preservation and survival in invasive bladder carcinoma treated with a combined-modality approach. Cancer 2004; 100:1859.

Dunst J *et al.*: Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer by conservative surgery and radiochemotherapy. Semin Surg Oncol 2001; 20(1):24-31.

Freeman JA *et al.*: Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. Cancer 1995; 76(5):833-839.

Hagan MP *et al.*: RTOG 97–06: Initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57(3):665-672.

Harland SJ *et al.*: A randomized trial of radical radiotherapy for the management of pT1G3 NXM0 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 2007; 178(3, Pt 1):807-813.

Horowich A: Organ conservation in bladder cancer. Eur J Cancer 1995; 31(Suppl):208.

Housset M *et al.*: Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: A prospective study. J Clin Oncol 1993; 11(11):2157-2157.

Huncharek M *et al.*: Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer: Results of a meta-analysis. Anticancer Res 1998; 18(3B):1931-1934.

Hussain MH *et al.*: Combination cisplatin, 5-fluorouracil and radiation therapy for locally advanced unresectable or medically unfit bladder cancer cases: A Southwest Oncology Group Study. J Urol 2001; 165(1):56-60.

James N *et al.*: Results of a 2 × 2 phase III randomized trial of synchronous chemo-radiotherapy compared to radiotherapy alone and standard vs. reduced high volume RT in muscle invasive bladder cancer (BC2001 CRUK/01/004). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78(3):S2-S3.

Kaufman DS *et al.*: Phase I-II study (RTOG 99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing selective bladder-conservation employing TURBT transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. Urology 2009; 73(4):833-837.

Kaufman DS *et al.*: The initial results in muscle-invading bladder cancer of RTOG 95-06: Phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. Oncologist 2000; 5(6):471-476.

Langen KM, Jones DT: Organ motion and its management. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50(1):265-278.

Maddineni SB *et al.*: Differential radiosensitisation by ZD1839 (Iressa), a highly selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in two related bladder cancer cell lines. Br J Urol 2005; 92(1):125-130.

Malkowicz *et al.*: The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (PA, P1, PIS, and P2). J Urol 1990; 144(3):641-645.

Miller LS: Bladder cancer: Superiority of preoperative irradiation and cystectomy in clinical stages B2 and C. Cancer 1977; 39(2, Suppl): 973-980.

Nichols RC *et al.*: Radiation therapy and concomitant paclitaxel/carboplatin chemotherapy for muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: A well tolerated combination. Int J Cancer 2000; 90:281.

Onufrey V, Mohiuddin M: Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11(11):2007-2009.

Petrovich Z: Radiotherapy for carcinoma of the bladder. Am J Clin Oncol 2001:24:1-9.

Pos FJ *et al.*: Concomitant boost radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. Radiother Oncol 2003; 68(1):75-80.

Rodel C *et al.*: Organ preservation in patients with invasive bladder cancer: Initial results of an intensified protocol of transurethral surgery and radiation therapy plus concurrent cisplatin and 5-fluorouracil. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52(5):1303-1309.

Sangar VK *et al.*: Phase I study of conformal radiotherapy with concurrent gemcitabine in locally advanced bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61(2):420-425.

Sauer R *et al.*: Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40:121.

Sell A *et al.*: Treatment of advanced bladder cancer category T2 T3 and T4a. A randomized multicenter study of preoperative irradiation and cystectomy versus radical irradiation and early salvage cystectomy for residual tumor. DAVECA protocol 8201. Danish Vesical Cancer Group. Scand J Urol Nephrol Suppl 1991; 138:193-201.

Shimizu S *et al.*: Use of an implanted marker and real-time tracking of the marker for the positioning of prostate and bladder cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48(5):1591.

Shipley WU *et al.*: Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuitable for surgery. JAMA 1987; 258:93.

Shipley WU *et al.*: Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89–03. J Clin Oncol 1998; 16(11):3576-3583.

Shipley WU *et al.*: Selective bladder preservation by trimodality therapy for patients with muscularis propria-invasive bladder cancer and who are cystectomy candidates—The Massachusetts General Hospital and Radiation Therapy Oncology Group experiences. Semin Radiat Oncol 2005; 15(1):36-41.

Smith JA Jr *et al.*: Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of non-muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and TIS). Am Urol Assoc J Urol 1999; 162:(5): 1697-1701.

Soloway MS *et al.*: Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 2002; 167(4):1573-1583.

Stein JP *et al.*: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1 054 patients. J Clin Oncol 2001; 19(3):666-675.

Tester W *et al.*: Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: Results of RTOG protocol 85-12. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25(5):783-790.

Von der Maase H *et al.*: Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 2005; 23(21):4602-4608.

Wolf H *et al.*: Natural history of carcinoma in situ of the urinary bladder. Scand J Urol Nephrol Suppl 1994; 157:147-151.

Zeitman AL *et al.*: Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: Management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. Urology 2001; 58(3):380-385.

Zeitman AL, Shipley WU: Organ-conserving approaches to muscle invading bladder cancer: Alternatives to the radical cystectomy in the new century. Ann Intern Med 2000; 32:34.

Cánceres de riñón, pelvis renal y uréter

Beitler JJ *et al.*: Definitive, high-dose-per-fraction, conformal, stereotactic external radiation for renal cell carcinoma. Am J Clin Oncol 2004; 27:646-648.

Cozad SC *et al.*: Adjuvant radiotherapy in high stage transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 24(4):743-745.

Cozad SC *et al.*: Transitional cell carcinoma of the renal pelvis or ureter: Patterns of failure. Urology 1995; 46(6):796-800.

Finney R: An evaluation of postoperative radiotherapy in hypernephroma treatment—A clinical trial. Cancer 1973; 32:1332-1340.

Huguenin PU *et al.*: Radiotherapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: An analysis using palliative end points. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41(2):401-405.

Juusela H *et al.*: Pre-operative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma. Scand J Urol Nephrol 1977; 11:277-281.

Kao GD *et al.*: Locally advanced renal cell carcinoma: Low complication rate and efficacy of postnephrectomy radiation therapy planned with CT. Radiology 1994; 193(3):725-730.

Kjaer M *et al.*: Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. Int J Rad Oncol Biol Phys 1987; 13(5):665-672.

Makarewicz R *et al.*: The value of postoperative radiotherapy in advanced renal cell cancer. Neoplasma 1998; 45(6):380-383.

Maulard-Durdux C *et al.*: Postoperative radiation therapy in 26 patients with invasive transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: No impact on survival? J Urol 1996; 155(1):115-117.

Nguyen QN *et al.*: Management of spinal metastases from renal cell carcinoma using stereotactic body radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(4):1185-1192.

Ning S *et al.*: Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in vitro and in vivo in human renal cell carcinoma xenografts. Cancer 1997; 15(80):2519-2518.

Sheehan JP *et al.*: Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: Long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. J Neurosurg 2003; 98(2):342-349.

Stein M *et al.*: The value of postoperative irradiation in renal cell carcinoma. Radiother Oncol 1992; 24:41-44.

Svedman *et al.*: Stereotactic body radiotherapy of primary and metastatic renal lesions for patients with only one functioning kidney. Acta Oncol 2008; 47:1578-1583.

Van der Werf-Messing B *et al.*: Renal cell carcinoma trial. Strahlentherapie 1981; 76:169-175.

Van der Werf-Messing B: Proceedings: Cancer of the kidney. Cancer 1973; 32(5):1056-1061.

Wersall PJ *et al.*: Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. Radiother Oncol 2005; 77:88-95.

Wronski M *et al.*: External radiation of brain metastases from renal carcinoma: A retrospective study of 119 patients from the M. D. Anderson Cancer Center. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37(4):753-759.

Cáncer de la uretra femenina

Bracken RB *et al.*: Primary carcinoma of the female urethra. J Urol 1976; 116(2):188-192.

Grigsby PW: Carcinoma of the urethra in women. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998a; 41:535.

Grigsby PW: Female urethra. In: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and Practice of Radiation Oncology. 3rd ed. Lippincott–Raven, Philadelphia, 1998b.

Meis JM *et al.*: Adenocarcinoma of the urethra in women. A clinicopathologic study. Cancer 1987; 60(5):1038-1052.

Cáncer del pene y la uretra masculina

Cohen MS *et al.*: Coordinated chemoradiation therapy with genital preservation for the treatment of primary invasive carcinoma of the male urethra. J Urol 2008; 179(2):536-541.

Eisenberger MA: Chemotherapy for carcinomas of the penis and urethra. Urol Clin North Am 1992; 2:333.

Heysek RV *et al.*: Carcinoma of the male urethra. J Urol 1985; 134:753.

Husein AM *et al.*: Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. Cancer 1990; 65:433.

Opjordsmoen S, Fossa SD: Quality of life in patients treated for penile cancer: A follow-up study. Br J Urol 1994; 74(5):652.

Rozan R *et al.*: Interstitial brachytherapy for penile carcinoma: A multicentric survey (259 patients). Radiother Oncol 1995; 36(2): 83-93.

Sarin R *et al.*: Treatment results and prognostic factors in 101 men treated for squamous cell carcinoma of the penis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38(4):713.

Tumores testiculares

Aparicio J *et al.*: Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: The Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. J Clin Oncol 2005; 23(34):8717-8723.

Chao CK *et al.*: Secondary malignancy among seminoma patients treated with adjuvant radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33:831.

Choo R *et al.*: Survey of radiation oncologists: Practice patterns of the management of stage I seminoma of testis in Canada and a selected group in the United States. Can J Urol 2002; 9(2):1479-1485.

Choo R *et al.*: Long-term outcome of postorchiectomy surveillance for Stage I testicular seminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61(3):736-740.

Chung PW *et al.*: Stage II testicular seminoma: Patterns of recurrence and outcome of treatment. Eur Urol 2004; 45(6):754-759; discussion 759-760.

Classen J *et al.*: Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: Final report of a prospective multi-center clinical trial. J Clin Oncol 2003; 21(6):1101-1106.

Dieckmann KP *et al.*: Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma is a single course of carboplatin sufficient? Urology 2000; 55(1):102.

Fossa SD *et al.*: Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. J Clin Oncol 1999; 17:1146.

Fossa SD *et al.*: Post-treatment fertility in patients with testicular cancer. III. Influence of radiotherapy in seminoma patients. Br J Urol 1986; 58(3):315-319.

Garcia-Serra AM *et al.*: Long-term results of radiotherapy for early-stage testicular seminoma. Am J Clin Oncol 2005; 28(2):119-124.

Germa-Lluch JR *et al.*: Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: The experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Eur Urol 2002; 42(6):553-562; discussion 562-563.

Gordon W Jr *et al.*: A study of reproductive function in patients with seminomas treated with radiotherapy and orchidectomy: (SWOG-8711) Southwest Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38(1):83-04.

Gurkaynak M *et al.*: Stage I testicular seminoma: Para-aortic and iliac irradiation with reduced dose after orchiectomy. Urol Int 2003; 71(4):385-388.

Hughes MA *et al.*: Two secondary malignancies after radiotherapy for seminoma: Case report and review of the literature. Urology 2003; 62(4):748.

Huyghe E *et al.*: Fertility after testicular cancer treatments: Results of a large multicenter study. Cancer 2004; 100(4):732-737.

Jones WG *et al.*: Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: A report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). J Clin Oncol 2005; 23(6):1200-1208.

Joos H *et al.*: Endocrine profiles after radio-therapy in stage I seminoma: Impact of two different radiation treatment modalities. Radiother Oncol 1997; 43(2):159-162.

Kiricuta IC *et al.*: Omission of the pelvic irradiation in stage I testicular seminoma: A study of post–orchiectomy para-aortic radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35:293.

Krege S *et al.*: Phase II study: Adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. Eur Urol 1997; 31(4):405-407.

Logue JP *et al.*: Short course para-aortic radiation for stage I seminoma of the testis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57(5):1304-1309.

Melchior D *et al.*: Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. Anticancer Res 2001; 21(4B):2989-2993.

Miki T *et al.*: Long-term results of adjuvant irradiation or surveillance for stage I testicular seminoma. Int J Urol 1998; 5:357.

Nalesnik JG *et al.*: Fertility in men after treatment for stage 1 and 2A seminoma. Am J Clin Oncol 2004; 27(6):584-588.

Niazi TM *et al.*: Long-term results of paraaortic irradiation for patients with stage I seminoma of the testis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61(3):741-744.

Niewald M *et al.*: Low-dose radiotherapy for stage I seminoma: Early results. Radiother Oncol 1995; 37(2):164-166.

Oliver RT *et al.*: A randomised comparison of single agent carboplatin with radiotherapy in the adjuvant treatment of stage I seminoma of the testis, following orchidectomy: MRC TE19/EORTC 30982. J Clin Oncol 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2004; 22(14S):4517.

Oliver RT *et al.*: Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: A randomised trial. Lancet 2005; 366(9482):293-300.

Parker C *et al.*: The prognostic significance of the tumour infiltrating lymphocyte count in stage I testicular seminoma managed by surveillance. Eur J Cancer 2002; 38(15):2014-2019.

Pasqualotto FF *et al.*: Detection of testicular cancer in men presenting with infertility. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 2003; 58(2):75-80.

Patterson H *et al.*: Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: Comparison with radiotherapy treatment alone. Radiother Oncol 2001; 59(1):5-11.

Power RE *et al.*: Pelvic recurrence in stage I seminoma: A new phenomenon that questions modern protocols for radiotherapy and follow-up. Int J Urol 2005; 12(4):378-382.

Reiter WJ *et al.*: Twelve-year experience with two courses of adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. J Clin Oncol 2001; 19(1):101-104.

Richie JP: Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: A pooled analysis. J Urol 2003; 170(3):1041.

Rowland RG *et al.*: Para-aortic irradiation for stage I testicular seminoma: Results of a prospective study in 675 patients. A trial of the German testicular cancer study group (GTCSG). Urol Oncol 2005; 23(2):141.

Sultanem K *et al.*: Para-aortic irradiation only appears to be adequate treatment for patients with stage I seminoma of the testis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40:455.

Travis LB *et al.*: Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst 1997; 89(19):1429.

Warde P *et al.*: Prognostic factors for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance. J Urol 1997; 157:1705.

Warde P *et al.*: Should surveillance be considered the standard of care in stage I seminoma? J Clin Oncol ASCO Annual Meet Proc 2005a; 23:4520.

Warde P, Gospodarowicz M: Adjuvant carboplatin in stage I seminoma. Lancet 2005b; 366(9482):267-268.

Warde P, Gospodarowicz M: Management of stage II seminoma. J Clin Oncol 1998; 16:290.

Warde P *et al.*: Stage I testicular seminoma: Results of adjuvant irradiation and surveillance. J Clin Oncol 1995; 13(9):2255-2262.

Warde P *et al.*: Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: A pooled analysis. J Clin Oncol 2002; 20(22):4448-4452.

Zagars GK *et al.*: Mortality after cure of testicular seminoma. J Clin Oncol 2004; 22(4):640-647.

Neurofisiología y farmacología de las vías urinarias inferiores

27

Karl-Erik Andersson, MD, PhD

INTRODUCCIÓN

La vejiga, la uretra y el piso pélvico son responsables del almacenamiento y la expulsión periódica de orina. La función integrada de estos componentes de las vías urinarias inferiores (LUT) depende de un sistema de control complejo en el encéfalo, la médula espinal y los ganglios nerviosos periféricos, y de factores reguladores locales (De Groat, 2006). La disfunción de los sistemas de control nervioso central o de los componentes de las LUT puede producir micción insuficiente y retención de orina, o diferentes tipos de incontinencia urinaria (sobre todo tenesmo vesical e incontinencia por tensión), y aun el síntoma complejo de "vejiga sobrerreactiva" (OAB), caracterizado por tenesmo vesical, polaquiuria con o sin incontinencia por tenesmo vesical y a menudo nocturia (Abrams, *et al.*, 2002).

El tratamiento farmacológico de incontinencia urinaria y síntomas de LUT (LUTS), incluida OAB, es la principal opción. Al respecto, se han probado varios fármacos con modos y sitios de acción diferentes (Andersson, 2007; Andersson y Wein, 2004; Andersson, *et al.*, 2009a, 2009b; Ouslander, 2004; Zinner, *et al.*, 2004). Sin embargo, para optimizar el manejo es necesario conocer los mecanismos de la micción y los objetivos del tratamiento. En teoría, la falla en el almacenamiento de la orina puede mejorar mediante fármacos que reducen la actividad del detrusor y aumentan la capacidad de la vejiga, la resistencia a la salida, o ambas.

En este capítulo se presenta una breve revisión del control nervioso normal de las LUT y de algunos principios terapéuticos usados en el tratamiento de la incontinencia urinaria.

CIRCUITOS NEURALES QUE CONTROLAN EL ALMACENAMIENTO Y LA EXPULSIÓN DE ORINA

La micción normal ocurre como respuesta a señales aferentes de las LUT (Birder, *et al.*, 2010; De Groat, 2006; Fowler, *et al.*, 2008). El llenado y el vaciamiento de la vejiga están controlados por circuitos neurales en el encéfalo, la médula espinal y los ganglios nerviosos periféricos. Esos circuitos coordinan la actividad del músculo liso en el detrusor y la uretra con la de los músculos estriados en el esfínter uretral y el piso pélvico. Se cree que las influencias suprapontinas actúan como interruptores para cambiar las LUT entre dos modos de operación: almacenamiento y eliminación. En adultos, el almacenamiento y el vaciado de orina se encuentran bajo control voluntario y dependen de comportamientos aprendidos. Sin embargo, en lactantes esos mecanismos interruptores funcionan a manera de reflejo para producir micción involuntaria. En adultos, lesiones o enfermedades del sistema nervioso central (CNS) pueden interrumpir el control voluntario de la micción y causar el resurgimiento de la micción por reflejo, lo que produce OAB y sobreactividad del detrusor (DO). Por la complejidad del control del CNS sobre las LUT, OAB y DO pueden ocurrir como resultado de varios trastornos neurológicos, además de cambios en la inervación periférica y componentes lisos y estriados (Andersson y Arner, 2004; Andersson y Wein, 2004).

El llenado y vaciamiento de la vejiga incluyen un patrón complejo de señalización aferente y eferente en las vías *parasimpáticas (nervios pélvicos)*, *simpáticas (nervios hipogástricos)* y *somáticas (nervios pudendos)*. Estas vías constituyen reflejos que mantienen la vejiga en estado relajado, que permite el almacenamiento de orina con una presión intravesical baja, o que inicia el desalojo de la vejiga para relajar la región de expulsión y contraer el detrusor. La integración de los eferentes automáticos y somáticos hace que la contracción del detrusor sea precedida por la relajación de la región de salida, lo que facilita el vaciado de la vejiga. Por el contrario, durante la fase de almacenamiento, el músculo detrusor está relajado y la región de salida se contrae para mantener la continencia.

VÍAS PARASIMPÁTICAS

Las vías parasimpáticas sacras median la contracción del músculo liso detrusor y la relajación de la zona de salida. Las neuronas *parasimpáticas* preganglionares se localizan en el núcleo parasimpático sacro (SPN) de la médula espinal, en los niveles S2 a S4. Los axones pasan a través de los nervios pélvicos y hacen sinapsis con los nervios posganglionares en el plexo pélvico, en los ganglios nerviosos de la superficie de la vejiga (ganglios nerviosos vesicales) o dentro de las paredes de la vejiga y la uretra (ganglios intramurales). La neurotransmisión ganglionar es mediada, de manera predominante, por la acetilcolina, que actúa sobre los receptores nicotínicos, aunque la transmisión puede modularse mediante receptores presinápticos adrenérgicos, muscarínicos, purinérgicos y peptidérgicos. Las neuronas posganglionares en el nervio pélvico median las señales de estimulación al músculo liso del detrusor humano normal, al liberar acetilcolina que actúa sobre los receptores muscarínicos (consúltese más adelante). Sin embargo, un componente contráctil resistente a la atropina (no adrenérgico, no colinérgico [NANC]) suele encontrarse en las vejigas de la mayoría de las especies animales. Dicho componente también puede hallarse en tejido vesical humano con funcionalidad y morfología alterados (O'Reilly, *et al.*, 2002), pero sólo contribuye en un porcentaje menor a la contracción del detrusor normal (Andersson y Wein, 2004). El trifosfato de adenosina (ATP) es el mediador más importante de la contracción de NANC, aunque no puede descartarse la participación de otros transmisores (Andersson y Wein, 2004). El nervio pélvico también proporciona inervación parasimpática a la zona de salida y a la uretra. Estos nervios ejercen un efecto inhibidor sobre el músculo liso, mediante la liberación de óxido nítrico y otros transmisores (Andersson y Wein, 2004).

VÍAS SIMPÁTICAS

La inervación *simpática* de la vejiga y la uretra se origina a partir de los núcleos intermediolaterales en la región toracolumbar (T10 a L2) de la médula espinal. Los axones dejan la médula espinal a través de los nervios esplácnicos y viajan por los ganglios nerviosos mesentéricos inferiores (IMF) y el nervio hipogástrico, o atraviesan la cadena paravertebral de los ganglios nerviosos de la cadena simpática lumbosacra y entran en el nervio pélvico. Por tanto, las señales simpáticas se transmiten en los nervios hipogástrico y pélvico. La transmisión simpática ganglionar es, como la preganglionar parasimpática, mediada de manera predominante por acción de la acetilcolina en los receptores nicotínicos. Algunas terminales preganglionares hacen sinapsis con las células posganglionares en los ganglios nerviosos paravertebrales de los IMF, mientras otros hacen sinapsis más cerca de los órganos pélvicos y las neuronas cortas posganglionares inervan los órganos de destino. Por tanto, los nervios hipogástrico y pélvico contienen fibra pre y posganglionar. El efecto predominante de la inervación simpática consiste en contraer la base de la vejiga y la uretra. Además, la inervación simpática inhibe a las vías parasimpáticas en los niveles medular y ganglionar. En la vejiga humana, la estimulación del campo eléctrico *in vitro* causa liberación nerviosa de noradrenalina, lo que en el detrusor normal lleva a relajación. Sin embargo, nunca se ha determinado la importancia de la inervación simpática para la relajación del detrusor humano. En contraste, en varias especies de animales se ha demostrado que la inervación adrenérgica media la relajación del detrusor durante el llenado (Andersson y Arner, 2004).

VÍAS SOMÁTICAS

El nervio pudendo proporciona la inervación *somática* del rabdoesfínter uretral y de algunos músculos perineales (como el compresor de la uretra y el esfínter uretrovaginal). Estas fibras se originan de las motoneuronas del esfínter localizadas en el asta ventral de la médula espinal sacra (niveles S2 a S4) en una región denominada núcleo de Onuf (de Onufrowicz) (Thor y De Groat, 2010; Thor y Donatucci, 2004).

VÍAS AFERENTES

Los nervios *aferentes* a la vejiga y la uretra se originan en los ganglios de la raíz dorsal, en el nivel lumbosacro de la médula espinal, y viajan por el nervio pélvico a la periferia (De Groat y Yoshimura, 2010; Kanai y Andersson, 2010). Algunas señales aferentes se originan en los ganglios nerviosos de la raíz dorsal, en el nivel toracolumbar, y viajan por la periferia en el nervio hipogástrico. Los nervios aferentes al músculo estriado del esfínter uretral externo viajan en el nervio pudendo a la región sacra de la médula espinal. Las señales aferentes más importantes para el proceso de micción son las fibras Aδ mielinizadas y las fibras C sin mielinización que viajan en el nervio pélvico a la médula espinal sacra, comunicando información de receptores en la pared vesical. Las fibras Aδ responden a distensión pasiva y contracción activa, transmitiendo información acerca del llenado de la vejiga. El umbral de activación para las fibras Aδ es de 5 a 15 mm H_2O. Esta es la presión intravesical en que los humanos reportan la primera sensación de llenado de la vejiga. Las fibras C tienen umbral mecánico elevado y responden sobre todo a irritación química del urotelio/suburotelio de la vejiga o al frío. Después de la irritación química, las aferentes de la fibra C muestran activación espontánea cuando la vejiga está vacía y aumentada durante la distensión vesical. Estas fibras suelen ser inactivas y se les denomina, por tanto, "fibras silenciosas". La información aferente acerca de la cantidad de orina en la vejiga suele transmitirse de manera continua a la materia gris en el periacueducto del mesencéfalo (PAG), y de allí al centro de micción pontino (PMC), también denominado núcleo de Barrington (Holstege, 2005; Kuipers, *et al.*, 2006).

SEÑALES AFERENTES DEL UROTELIO Y EL SUBUROTELIO

Evidencia reciente sugiere que el urotelio y el suburotelio pueden servir no sólo como barrera pasiva, sino también como unidad sensitiva y de transmisión de señales especializada, que mediante la producción de óxido nítrico, ATP y otros mediadores pueden controlar la actividad en nervios aferentes y, por tanto, el inicio del reflejo de micción (Andersson, 2002; Birder, 2010; Birder y De Groat, 2007; De Groat, 2004). Se ha encontrado que el urotelio expresa, por ejemplo, receptores de potencial de receptor temporal (TRP) y nicotínico, muscarínico, de taquicinina, adrenérgico y de bradicinina (Birder, 2010; Birder y De Groat, 2007). El pH bajo, K^+ elevado, mayor osmolalidad y temperaturas bajas pueden influir en los nervios aferentes, quizá a través de los efectos en el receptor vaniloide (canal de iones con compuerta habilitada mediante capsaicina-[CAP], TRPV1), que se expresa en terminaciones nerviosas aferentes y en las células uroteliales (Birder, *et al.*, 2001; Birder, *et al.*, 2002). Se encontró que una red de células intersticiales, vinculadas de manera extensa por uniones intercelulares comunicantes que contienen Cx43, está localizada debajo del urotelio en la vejiga humana (Brading y McCloskey, 2005; McCloskey, 2010; Sui, *et al.*, 2002; Sui, *et al.*, 2004). Se sugirió que esa red celular intersticial opera como un sincitio funcional que integra señales y respuestas de la pared vesical. La activación de los nervios aferentes suburoteliales, que transmiten sensaciones y regulan el umbral para activación de la vejiga, puede modificarse con mediadores de inhibición (como el óxido nítrico) y estimulación (como ATP, taquicininas, prostanoides). Se ha sugerido que el ATP, generado por el urotelio, es un mediador importante de la señalización urotelial (Andersson, 2002). Como soporte de este concepto, se sabe que un ATP intravesical induce DO en ratas conscientes (Pandita y Andersson, 2002). Más aún, se demostró que los ratones que carecen del receptor $P2X_3$ tienen vejigas hipoactivas (Cockayne, *et al.*, 2000; Vlaskovska, *et al.*, 2001). Las células intersticiales también pueden mostrarse dentro del músculo detrusor (Brading y McCloskey, 2005; McCloskey, 2010). Es posible que intervengan en la transmisión de impulsos, pero no se ha aclarado su función.

Al parecer, hay otros factores, hasta ahora no identificados, en el urotelio que podrían influir en la función vesical (Andersson y Wein, 2004). Aunque tal vez estos mecanismos intervengan, por ejemplo, en la fisiopatología de OAB, aún falta por determinar su importancia funcional.

CONTROL NEURAL DEL LLENADO DE LA VEJIGA

Durante la fase de almacenamiento, la vejiga tiene que relajarse para mantener baja la presión intravesical. La acumulación de orina está regulado por dos reflejos de almacenamiento separados, de los cuales uno es simpático (autónomo) y el otro somático (Thor y Donatucci, 2004). El *reflejo de almacenamiento simpático* (reflejo pélvico a hipogástrico) inicia a medida que la vejiga se distiende (fibras Aδ mielinizadas) y la actividad aferente generada viaja en los nervios pélvicos a la médula espinal. Dentro de la médula espinal, comienza la activación simpática dentro de la región lumbar (L1 a L3), lo que, por efectos en el nivel ganglionar, disminuye las señales eferentes parasimpáticas estimulantes a la vejiga. Las neuronas posganglionares liberan noradrenalina, lo que facilita el almacenamiento de orina al estimular los β_3-adrenorreceptores (AR) en el músculo liso detrusor (consúltese más adelante). Como ya se mencionó, hay poca evidencia de inervación simpática con importancia funcional en el detrusor humano, lo que contrasta con lo encontrado en varias especies de animales. La inervación simpática de la vejiga humana se encuentra sobre todo en la zona de salida, donde media la contracción. Durante la micción, esta vía de reflejo simpático se ve inhibida de manera marcada a través de mecanismos supramedulares que permiten que la vejiga se contraiga y la uretra se relaje. Por tanto, las fibras Aδ aferentes y las eferentes simpáticas constituyen un almacenamiento vesico-medular-vesical que mantiene la vejiga en un modo relajado mientras la uretra proximal y el cuello de la vejiga están contraídos.

Como respuesta a un aumento súbito en la presión intraabdominal, como durante la tos, la risa o el estornudo, comienza un *reflejo de almacenamiento somático* más rápido (reflejo pélvico a pudendo), también denominado reflejo de guardia o de continencia. La actividad evocada aferente viaja a lo largo de las fibras Aδ nerviosas aferentes mielinizadas en el nervio pélvico a la médula espinal sacra, donde se activan las motoneuronas somáticas eferentes, localizadas en el núcleo de Onuf. La información aferente también se transmite al PAG y desde éste al PMC (la región L). Desde este centro, los impulsos se transmiten a las motoneuronas en el núcleo de Onuf. Los axones de estas neuronas viajan en el nervio pudendo y liberan acetilcolina, que activa receptores colinérgicos nicotínicos en el rabdoesfínter, que se contrae. Esta vía tiene actividad tónica durante el almacenamiento de la orina. Sin embargo, cuando hay aumentos súbitos en la presión abdominal, adquiere actividad dinámica para contraer el rabdoesfínter. Durante la micción, este reflejo se inhibe con fuerza mediante mecanismos medulares y supramedulares para permitir que el rabdoesfínter se relaje y permita el paso de la orina a través de la uretra. Además de este reflejo de almacenamiento somático medular, también hay señales supramedulares provenientes de la protuberancia, que se proyectan de manera directa al núcleo de Onuf y son importantes para el control voluntario del rabdoesfínter (Blok, *et al.*, 1997; Holstege, 2005; Sugaya, *et al.*, 2005).

CONTROL NEURAL DEL VACIADO VESICAL

▶ Reflejo miccional vesico-bulbo-vesical

Los experimentos electrofisiológicos en gatos y ratas proporcionan evidencia de un reflejo miccional mediante una vía vesico-bulbo-vesical que afecta los circuitos neurales en la protuberancia, lo que constituye el PMC. Otras regiones del encéfalo importantes para la micción son el hipotálamo y la corteza cerebral (Fowler, *et al.*, 2008; Griffiths, 2004; Griffiths, *et al.*, 2005; Holstege, 2005). El llenado de la vejiga lleva a mayor activación de los receptores de tensión dentro de la pared vesical y, por tanto, a actividad aferente aumentada en las fibras Aδ. Estas fibras se proyectan a las neuronas del conducto medular que median la mayor activación simpática para mantener la continencia, como ya se analizó (trabajo de almacenamiento). Además, las neuronas de las vías medulares transmiten la actividad aferente a zonas más rostrales de la médula espinal y el encéfalo. Como ya se mencionó, un receptor importante de la información aferente de la vejiga es el PAG en el tallo encefálico rostral (Fowler, *et al.*, 2008; Holstege, 2005; Kuipers *et al.*, 2006). La PAG recibe información de las neuronas aferentes en la vejiga y de áreas más rostrales en el encéfalo (la corteza cerebral y el hipotálamo). Esta información se integra en el PAG y la parte medial del PMC (la región M), que también controla las vías descendentes del reflejo de micción. Por tanto, puede considerarse a PMC como un interruptor en el reflejo miccional, que inhibe la actividad parasimpática en las vías descendentes cuando hay baja actividad en las fibras aferentes, la actividad en las vías descendentes cuando hay baja actividad en las fibras aferentes y la actividad en las vías parasimpáticas cuando la actividad aferente alcanza cierto umbral. Se cree que las señales provenientes de regiones rostrales en el encéfalo son las que establecen este umbral. En gatos, las lesiones en regiones sobre el colículo inferior suelen facilitar la micción al eliminar las señales inhibidoras de áreas más rostrales del encéfalo. Por otra parte, los cortes en un nivel inferior inhiben la micción. Por tanto, el PMC está, al parecer, bajo un control inhibidor tónico. Una variación de las señales inhibidoras enviadas al PMC produce variación de la capacidad vesical. Experimentos en ratas han mostrado que el umbral de micción es regulado, por ejemplo, mediante mecanismos inhibidores del ácido gamma-aminobutírico (gabaérgico) en las neuronas del PMC.

▶ Reflejo miccional vesico-medular-vesical

Las lesiones medulares rostrales en el nivel lumbosacro interrumpen la vía vesico-bulbo-vesical y eliminan el control supramedular y voluntario de la micción (Anderson y Wein, 2004). Esto produce, al principio, vejiga arrefléxica acompañada de retención urinaria. Un reflejo de micción vesico-medular-vesical se desarrolla de manera lenta, aunque la micción suele ser insuficiente a causa de la disinergia vejiga-esfínter (es decir, la contracción simultánea de la vejiga y la uretra). Se ha encontrado en gatos con afectación medular crónica que el extremo aferente de este reflejo se transmite a través de fibras C sin mielinizar, que no suelen responder a la distensión vesical, lo que sugiere propiedades modificadas de los receptores aferentes de la vejiga. De acuerdo con esto, el reflejo miccional en gatos con afectación medular crónica es bloqueado por CAP, que impide la neurotransmisión mediada por fibras C.

DESTINOS DE LA INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA

DESTINOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En el aspecto anatómico, varias regiones del CNS pueden intervenir en el control de la micción: estructuras supramedulares, como la corteza cerebral y diencéfalo, mesencéfalo y bulbo raquídeo, además de estructuras medulares (Fowler, *et al.*, 2008; Fowler y Griffiths, 2010; Griffiths, 2004; Griffiths, *et al.*, 2005; Holstege, 2005; Sugaya, *et al.*, 2005). Varios transmisores que intervienen en las vías del reflejo miccional ya descrito pueden ser los destinos de los fármacos orientados al control de la micción (De Groat y Yoshimura, 2001). Sin embargo, se han desarrollado pocos fármacos con un sitio de acción en el CNS (Andersson y Pehrson, 2003).

▶ Receptores opioides

Los péptidos opioides endógenos y los receptores correspondientes tienen amplia distribución en muchas regiones del CNS que son importantes para el control de la micción (De Groat y Yoshimura, 2001). Se sabe que la morfina, administrada por diversas rutas en animales y humanos, puede aumentar la capacidad de la vejiga o bloquear las contracciones de ésta. Más aún, administrada mediante punción lumbar a ratas anestesiadas o por vía intravenosa a humanos, el antagonista del receptor mu-opioide, naloxona, ha mostrado estimulación de la micción, lo que sugiere que la activación tónica de los receptores mu-opioides tiene efecto depresor en el reflejo miccional. Sin embargo, la naloxona lumbar no fue eficaz para estimular la micción en ratas conscientes en dosis que bloquean los efectos de la morfina administrada por punción lumbar (Andersson y Wein, 2004).

La *morfina* administrada por punción lumbar fue eficaz en pacientes con DO causada por lesiones de la médula espinal, pero estuvo relacionada con efectos secundarios, como náusea y prurito. Efectos secundarios adicionales de los agonistas del receptor de opioides abarcan depresión respiratoria, estreñimiento y abuso (Andersson y Wein, 2004). Se han hecho intentos por reducir esos efectos indeseables al incrementar la selectividad hacia uno de los tipos diferentes de receptor opioide. Por lo menos tres diferentes receptores opioides (μ, δ y κ) se fijan de manera estereoespecífica a la morfina y se ha encontrado que interfieren con el mecanismo de micción. En teoría, las acciones selectivas del receptor, o las modificaciones de efectos mediados por receptores específicos de opioides, pueden tener resultados terapéuticos útiles para el control de la micción.

El *tramadol* es un analgésico bien conocido. Por sí mismo, es un agonista débil del mu-receptor, pero se metaboliza en diferentes compuestos, algunos de ellos casi tan eficaces como la morfina en el mu-receptor. Sin embargo, el fármaco también inhibe a la serotonina (5-HT) y la recaptación de noradrenalina (Raffa y Friderichs, 1996). Este perfil tiene un interés particular, porque el agonismo del mu-receptor y la inhibición de la recaptación de aminas pueden ser principios útiles para el tratamiento de DO/OAB.

Cuando se administra tramadol a una rata normal, despierta, los cambios más notorios en la cistometrografía son aumento en la presión de umbral y en la capacidad de la vejiga. La naloxona puede inhibir casi por completo estos efectos (Pandita, *et al.*, 2003). Sin embargo, hay diferencias entre los efectos del tramadol y la morfina. Con la morfina hay un rango muy estrecho entre la dosis que causa inhibición de la micción y la que aumenta la capacidad de la vejiga y evoca retención urinaria. El tramadol tiene efectos sobre un rango mucho más amplio de dosis, lo que significa que puede ser más útil en el aspecto terapéutico para el control de la micción. Puede especularse que la diferencia depende de la influencia simultánea del 5-HT y la inhibición de la recaptación de noradrenalina (Pandita, *et al.*, 2003).

En ratas, el tramadol evitó DO de causa experimental provocada por infarto cerebral (Pehrson, *et al.*, 2003). Esa sustancia también inhibió DO inducida por apomorfina en ratas (Pehrson y Andersson, 2003), un modelo de disfunción vesical en la enfermedad de Parkinson. Aún falta por estudiar en ensayos clínicos aleatorizados controlados (RCT) si el tramadol puede tener o no un efecto de utilidad clínica en DO/OAB (RCT).

Safarinejad y Hosseini (2006) evaluaron mediante un estudio doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, la eficacia y seguridad del tramadol en pacientes con DO idiopática. A 76 pacientes de 18 años o mayores se les administraron 100 mg de tramadol de liberación sostenida cada 12 horas durante 12 semanas. Se realizó la evaluación clínica en el punto de referencia y cada dos semanas durante el tratamiento. La sustancia redujo de manera significativa la cantidad de periodos de incontinencia e indujo mejorías significativas en parámetros urodinámicos. El principal signo adverso fue náusea. Se concluyó que en pacientes con DO que no es neurogénico, el tramadol proporciona efectos clínicos y urodinámicos benéficos. Aunque tal vez este fármaco no sea el más adecuado para el tratamiento de LUTS/OAB, el estudio prueba el principio de modulación de la micción por vía del mu-receptor.

Mecanismos de la serotonina (5-HT)

El núcleo motor (núcleo de Onuf) autónomo lumbosacro, además de somático, recibe una densa cantidad de señales serotonérgicas del núcleo de rafe, y se han encontrado varios receptores de 5-HT en sitios donde se procesan impulsos aferentes y eferentes que vienen y van de las LUT (Ramage, 2006). Los principales receptores que se ha encontrado que intervienen en el control de la micción son 5-HT_{1A}, 5-HT_2 y 5-HT_7 (Ramage, 2006). Hay alguna evidencia en ratas de la facilitación serotonérgica de la micción; sin embargo, la vía descendente es, en esencia, un circuito inhibidor, y 5-HT es un neurotransmisor clave.

Se ha especulado que los inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina (SSRI) pueden ser útiles para el tratamiento de DO/OAB. Por otra parte, hay informes que sugieren que los SSRI en pacientes sin incontinencia en realidad pueden causarla, sobre todo en personas de edad avanzada. Al parecer, uno de estos fármacos (sertralina) es más propenso a producir incontinencia urinaria que los demás (Movig, *et al.*, 2002). Los sujetos expuestos a inhibidores de la recaptación de serotonina tienen mayor riesgo (15 de cada 1 000) de desarrollar incontinencia urinaria. Hasta ahora, no hay RCT que demuestre el valor de los SSRI en el tratamiento de DO/OAB.

Duloxetina es un inhibidor de recaptación de la serotonina y la noradrenalina. Se sabe que aumenta de manera significativa la actividad del músculo esfintérico durante la fase de llenado y almacenamiento de la micción en el modelo de ácido acético en gatos de función irritada de la vejiga (Katofiasc, *et al.*, 2002; Thor, *et al.*, 1995). En este modelo también aumenta la capacidad de la vejiga, y ambos efectos se median por vía central a través de modulación eferente motora y aferente sensitiva. Los efectos de la duloxetina se estudiaron en un ensayo controlado con placebo que incluyó a mujeres con OAB (Steers, *et al.*, 2007) y se demostró, en comparación con el placebo, que causa mejorías o reducciones significativas en episodios de micción e incontinencia, por aumento en los intervalos de micción diurna y mejoría en las puntuaciones de calidad de vida (I-QoL). En estudios urodinámicos no se encontraron aumentos significativos en la capacidad cistométrica máxima o en el umbral de volumen para DO.

Mecanismos de GABA

En el encéfalo y la médula espinal se ha identificado a GABA como un importante transmisor inhibidor (De Groat y Yoshimura, 2001). Al parecer, las funciones de GABA se disparan al unir GABA a sus receptores inotrópicos, $GABA_A$ y $GABA_C$, que son canales de cloro habilitados por ligandos, y su receptor metabotrópico, $GABA_B$ (Chebib y Johnston, 1999). Debido a que el bloqueo de receptores $GABA_A$ y $GABA_B$ en la médula espinal y el encéfalo (Pehrson y Andersson, 2002) estimularon la micción en ratas, una activación endógena de receptores $GABA_{A+B}$ puede ser responsable de inhibición continua del reflejo de micción dentro del CNS. En la médula espinal, los receptores $GABA_A$ son más cuantiosos que los $GABA_B$, excepto por el asta dorsal, donde predominan estos últimos.

Mediante experimentos con ratas conscientes y anestesiadas, se mostró que los GABA exógenos muscimol (agonista del receptor $GABA_A$) y baclofén (agonista del receptor $GABA_B$), administrados por vía intravenosa, punción lumbar o vía intracerebroventricular, inhiben la micción (Pehrson, *et al.*, 2002). El baclofén por punción lumbar atenuó DO inducida por oxihemoglobina, lo que sugiere que las acciones inhibidoras de los agonistas del receptor $GABA_B$ en la médula espinal pueden ser útiles para controlar trastornos de la micción causados por activación de la fibra C en el urotelio, el suburotelio, o ambos (Pehrson, *et al.*, 2002).

La estimulación del PMC produce relajación inmediata del esfínter estriado externo, y la contracción del músculo detrusor de la vejiga mostró en gatos una vía directa del PMC a la comisura de la médula sacra (Blok, *et al.*, 1997). Se ha sugerido que la vía produjo relajación del esfínter externo estriado durante la micción, a través de la modulación inhibidora de las motoneuronas en el esfínter de Onuf por parte de neuronas GABA (Blok, *et al.*, 1997). En ratas, el baclofén por punción lumbar y el muscimol produjeron, en última instancia, incontinencia urinaria con goteo (Pehrson, *et al.*, 2002).

Por tanto, la relajación normal del esfínter estriado uretral tal vez esté mediada por receptores $GABA_A$ (Pehrson, *et al.*, 2002; Pehrson y Andersson, 2002), y los receptores $GABA_B$ tienen escasa influencia en la estimulación de las motoneuronas (Rekling, *et al.*, 2000).

La *gabapentina* se diseñó como un mimético anticonvulsivo de GABA que podría cruzar la barrera hematoencefálica (Maneuf, *et al.*, 2003). Sin embargo, los efectos de la gabapentina no están mediados, al parecer, por la interacción con receptores GABA, y su mecanismo de acción sigue causando controversia (Maneuf, *et al.*, 2003), aunque se ha sugerido que actúa al fijarse a una subunidad de la unidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio dependientes del voltaje. La gabapentina también se usa de manera extensa, no sólo para accidentes cerebrovasculares y dolor neuropático, sino también para muchas otras indicaciones, como ansiedad y trastornos del sueño, por su aparente falta de toxicidad.

En un estudio piloto, Carbone y colaboradores (2003) reportaron el efecto de la gabapentina en la DO neurogénica. Estos investigadores encontraron efecto positivo en síntomas y mejoría significativa en parámetros urodinámicos después del tratamiento con gabapentina, y sugirieron que los efectos del fármaco deben explorarse en estudios controlados adicionales en DO neurogénica y no neurogénica. Kim y colaboradores (2004) estudiaron los efectos de la gabapentina en pacientes con OAB y nocturia que respondía a antimuscarínicos. Encontraron que 14 de cada 31 pacientes mejoraron con gabapentina oral. Por lo general, el fármaco era bien tolerado, y los autores sugirieron que podría considerarse en pacientes seleccionados cuando fallaran modalidades convencionales. Es posible que la gabapentina y otros ligandos $\alpha_2\delta$ (como pregabalina y análogos) ofrezcan nuevas opciones terapéuticas.

Mecanismos de la noradrenalina

Las neuronas noradrenérgicas en el tallo encefálico se proyectan a los núcleos simpáticos, parasimpáticos y somáticos en la espina lumbosacra. La activación vesical a través de estas vías noradrenérgicas bulboespinales puede incluir α_1-AR excitatorios, que pueden bloquearse mediante *antagonistas de* α_1*-AR* (Yoshiyama, *et al.*, 2000). En ratas sometidas a cistometría continua, la doxazosina por punción lumbar redujo la presión miccional tanto en ratas normales como en animales con posobstrucción por hipertrofia vesical. El efecto fue mucho más pronunciado en los animales con OAB hipertrofiadas. La doxazosina administrada por punción lumbar, pero no por vía intraarterial, a ratas con hipertensión espontánea que mostraban sobrerreactividad de la vejiga normalizó la actividad vesical (Persson, *et al.*, 1998). Se sugirió que la doxazosina tiene un sitio de acción en la médula espinal y los ganglios nerviosos.

Se ha propuesto la existencia de un sitio central de acción para antagonistas de α_1-AR, como explicación para los efectos benéficos de estos fármacos en LUTS (sobre todo los síntomas de almacenamiento) relacionados con hiperplasia prostática benigna (BPH) (Andersson y Gratzke, 2007; Andersson y Wein, 2004).

Mecanismos de la dopamina

Pacientes con enfermedad de Parkinson pueden tener DO neurogénica, tal vez como consecuencia de la reducción de la dopamina nigroestriatal y falla en la activación de receptores D1 inhibidores (Andersson, 2004). Sin embargo, otros sistemas dopaminérgicos pueden activar receptores D2, lo que facilita el reflejo miccional. La apomorfina, que activa receptores D1 y D2, indujo sobreactividad de la vejiga en ratas anestesiadas, mediante la estimulación de receptores dopaminérgicos centrales. Los efectos se suprimieron mediante trisección infracolicular del encéfalo y administración intraperitoneal previa de espiroperidol, bloqueador del receptor de la dopamina de actuación central. Se ha encontrado que la DO inducida por apomorfina en ratas anestesiadas se debe a estimulación sincrónica de los centros de la micción en el tallo encefálico y la médula espinal, y que la respuesta se obtuvo mediante estimulación de los receptores D1 y D2 de la dopamina. Es de esperar que el bloqueo de los receptores centrales de la dopamina influya en la micción; sin embargo, no se ha determinado de manera adecuada el potencial terapéutico de los fármacos que tienen esta acción (Andersson y Wein, 2004).

Mecanismos del receptor NK1

Las principales taquicininas endógenas, la sustancia P, la neurocinina A (NKA) y la neurocinina B (NKB), y sus receptores preferidos, NK1, NK2 y NK3, respectivamente, se han demostrado en varias regiones del CNS, incluidas las relacionadas con el control de la micción (Covenas, *et al.*, 2003; Lecci y Maggi, 2001; Safroy, *et al.*, 2003).

Aprepitant, un antagonista del receptor NK1 usado para el tratamiento de náusea y vómitos inducidos por quimioterapia (Massaro y Lenz, 2005), mejoró de manera significativa los síntomas de OAB en posmenopáusicas con antecedentes de incontinencia por tenesmo vesical o combinada, como se muestra en un RCT piloto bien diseñado (Green, *et al.*, 2006). Por lo general, se toleró bien aprepitant y la incidencia de efectos secundarios, como resequedad bucal, fue baja. Otro antagonista del receptor de NK1, el *serlopitant*, reduce de manera significativa las micciones diarias pero no ofrece ventajas en eficacia, en comparación con tolterodina (Frenkl, *et al.*, 2010). Los resultados de estos estudios sugieren que el antagonismo del receptor NK1 sigue siendo promisorio como posible tratamiento para OAB, pero hasta ahora, los fármacos disponibles no han sido muy eficaces.

DESTINOS PERIFÉRICOS

Hay muchos destinos periféricos posibles para el control farmacológico de la función vesical (Andersson y Arner, 2004). Aunque se dispone de varios fármacos eficaces orientados a estos sistemas, la mayoría son menos útiles en la clínica, por su falta de selectividad para LUT, que puede producir efectos secundarios intolerables.

Receptores muscarínicos

Abarcan cinco subtipos, M_1 a M_5, codificados por cinco genes distintos, y se han encontrado en vejigas animales y humanas los mRNA para todos los subtipos de receptor muscarínico, con predominio de los mRNA que codifican receptores M_2 y M_3. Estos receptores también están acoplados de manera funcional a proteínas G, pero los sistemas de transducción de señal son variables (Andersson y Arner, 2004; Giglio y Tobin, 2009).

El músculo liso detrusor contiene receptores muscarínicos, sobre todo de los subtipos M_2 y M_3. Los receptores M_3 en la vejiga humana son los más importantes para la contracción del detrusor (Andersson y Wein, 2004). Schneider y colaboradores (2004) confirmaron que, en el detrusor humano, el subtipo de receptor muscarínico que media la contracción inducida por carbacol es el M_3. También probaron que el nifedipino, bloqueador del canal de calcio de tipo L, inhibe casi por completo la contracción del detrusor inducida por carbacol, mientras que un inhibidor de los canales de Ca^{2+} operados mediante almacén causa poca inhibición. El inhibidor de Rho-cinasa, Y-27632, produce atenuación dependiente de la concentración de las respuestas contráctiles inducidas por el carbacol. Schneider y colegas (2004) concluyeron que la contracción del detrusor humano inducida por carbacol está mediada por receptores M_3 y, más aún, depende en gran medida del flujo de Ca^{2+} transmembrana a través de los canales de calcio sensitivos a nifedipino, además de la activación de la vía de la Rho-cinasa. Estas conclusiones están apoyadas por Takahashi y colaboradores (2004), quienes encontraron que el carbacol induce la contracción en el músculo detrusor humano, no sólo al aumentar el [Ca^{2+}], sino también la sensibilidad al Ca^{2+} del aparato contráctil de manera dependiente de la Rho-cinasa y la proteína cinasa C.

Se ha sugerido que los receptores de M_2 pueden oponerse a la relajación del músculo liso mediada por el sistema simpático y por β-AR (Hegde, 1997). La estimulación del receptor M_2 también puede activar canales de cationes no específicos e inhibir los canales de K_{ATP} mediante la activación de proteínas cinasa C. Sin embargo, no se ha aclarado la función de los receptores M_2 en la vejiga normal, aunque en ciertos estados de enfermedad, los receptores de M_2 pueden contribuir a la contracción de la vejiga. Por tanto, en la vejiga denervada de ratas, los receptores M_2 o una combinación de receptores M_2 y M_3 median las respuestas contráctiles. Ambos tipos de receptor actúan, al parecer, como facilitadores que median la contracción (Braverman, *et al.*, 2002). En vejigas de rata obstruidas e hipertrofiadas, hubo aumento en la densidad total del receptor M_2, pero reducción en la densidad del receptor M_3 (Braverman y Ruggieri, 2003). No se ha determinado la importancia funcional de este cambio para la micción. Pontari y colaboradores (2004) analizaron muestras de músculo vesical de pacientes con disfunción neurogénica de la vejiga, para determinar si el subtipo de receptor muscarínico media los cambios en la contracción del subtipo de receptor M_3 a M_2, como se encontró en la vejiga denervada e hipertrofiada de ratas. Estos investigadores concluyeron que, a pesar de que las contracciones normales del detrusor están mediadas por el tipo de receptor M_3, en pacientes con disfunción vesical neurogénica las contracciones pueden mediarse con los receptores M_2.

Los receptores muscarínicos también pueden localizarse en las terminaciones nerviosas presinápticas y participar en la regulación de la liberación de transmisores. Los receptores muscarínicos inhibidores previos a la unión se han clasificado como M_2 en el conejo y la rata, y M_4 en la vejiga del conejillo de indias, la rata y el humano. Al parecer, los receptores muscarínicos facilitadores previos a la unión son del subtipo M_1 en la vejiga urinaria de la rata y el conejo (Andersson y Arner, 2004). La facilitación muscarínica previa a la unión también se ha detectado en vejigas humanas. Al parecer, el mecanismo facilitador muscarínico está regulado en sentido ascendente en OAB, según lo observado en ratas con segmentación crónica de la médula espinal. La facilitación en estas preparaciones está mediada sobre todo por receptores muscarínicos M_3 (Somogyi, *et al.*, 2003).

También se han encontrado receptores muscarínicos en el urotelio y el suburotelio (Bschleipfer, *et al.*, 2007; Chess-Williams, 2002; Mansfield, *et al.*, 2005), pero aún no se ha aclarado su importancia funcional. Se ha sugerido que podrían intervenir en la liberación de un factor inhibidor desconocido (Chess-Williams, 2002), o podrían intervenir de manera directa en la transmisión de señales aferentes y, por tanto, representar un destino para los fármacos antimuscarínicos, lo que explica parte de la eficacia de esos fármacos en DO/OAB (Andersson, 2004; Andersson y Yoshida, 2003; Kim, *et al.*, 2005; Yokoyama, *et al.*, 2005).

Antimuscarínicos

En general, estas sustancias pueden dividirse en aminas terciarias y cuaternarias (Abrams y Andersson, 2007; Guay, 2003). Difieren en relación con la lipofilicidad, la carga molecular y aun el tamaño de las moléculas. Por lo general, los compuestos terciarios tienen mayor lipofilicidad y carga molecular que los fármacos cuaternarios. *Atropina*, *darifenacina*, *fesoterodina* (y su metabolito activo 5-hidroximetil-tolterodina), *oxibutinina*, *propiverina*, *solifenacina* y *tolterodina* son aminas terciarias. Por lo general, se les absorbe bien en el tubo gastrointestinal y, en teoría, tienen la capacidad de pasar al CNS, dependiendo de sus propiedades fisicoquímicas individuales. La elevada lipofilicidad, el pequeño tamaño molecular y la menor carga aumentan las posibilidades de pasar la barrera hematoencefálica, pero en el caso de algunos fármacos, esto es contrarrestado por el transporte activo fuera del CNS. Los compuestos cuaternarios de amonio, como la propantelina y el trospio, no se absorben bien, pasan al CNS en una extensión limitada y tienen baja incidencia de efectos secundarios en el CNS (Guay, 2003). Además, producen efectos secundarios antimuscarínicos periféricos bien conocidos, como parálisis de acomodación, estreñimiento, taquicardia y resequedad de la boca.

El sistema de enzimas P450 metaboliza muchos de los antimuscarínicos para activar o inactivar metabolitos (Guay, 2003). Las enzimas P450 con mayor participación son CYP2D6 y CYP3A4. La conversión metabólica crea riesgo de interacciones medicamentosas, lo que produce concentración plasmática reducida (inducción de enzimas) o aumentada (inhibición de enzimas, competencia de sustratos), efecto del antimuscarínico, interacción entre medicamentos, o una combinación de estas consecuencias. En teoría, los antimuscarínicos secretados por los túbulos renales (como el trospio) pueden interferir con la eliminación de otros fármacos que usan este mecanismo.

Los antimuscarínicos aún son el tratamiento de uso más amplio para tenesmo vesical e incontinencia por éste (Andersson, *et al*, 2009a, 2009b). Sin embargo, los fármacos usados en la actualidad carecen de selectividad por la vejiga, y sus efectos en otros sistemas del organismo pueden producir reacciones secundarias, lo que limita su utilidad. Por ejemplo, todos los fármacos antimuscarínicos están contraindicados en glaucoma de ángulo estrecho.

En teoría, podrían obtenerse fármacos con selectividad por la vejiga, si los subtipos que median la contracción de ese órgano y los que producen los principales efectos secundarios de fármacos antimuscarínicos fueran diferentes. Por desgracia, éste no parece ser el caso. Una manera de evitar muchos de los efectos secundarios de los antimuscarínicos consiste en administrarlos por vía intravesical. Sin embargo, esto sólo es práctico en una cantidad limitada de pacientes.

Eficacia clínica. Se ha cuestionado la relevancia clínica de la eficacia de los fármacos antimuscarínicos en relación con placebo (Herbison, *et al.*, 2003). Sin embargo, metaanálisis grandes de estudios realizados con los fármacos de uso más amplio en la actualidad (Chapple, *et al.*, 2005, 2008; Novara, *et al.*, 2008) muestran con claridad que todos los antimuscarínicos ofrecen beneficios clínicos significativos.

Ninguno de los fármacos antimuscarínicos de uso clínico común (darifenacina, fesoterodina, oxibutinina, propiverina, solifenacina, tolterodina o trospio) es perfecto como tratamiento de primera línea para *todos* los pacientes con OAB/DO. El tratamiento óptimo debe individualizarse, lo que indica que deben tomarse en cuenta las comorbilidades del paciente, los medicamentos concomitantes y los perfiles farmacológicos de los diferentes medicamentos (Chapple, *et al.*, 2008).

Tolerabilidad y seguridad. Una gran cantidad de literatura apoya el hecho de que los antimuscarínicos para el tratamiento de síntomas de OAB suelen ser bien tolerados. Los perfiles de efectos adversos de los diferentes fármacos están determinados por su órgano blanco, la selectividad del subtipo de receptor muscarínico y los parámetros farmacocinéticos. Los efectos adversos reportados con más frecuencia son resequedad bucal, estreñimiento, cefalea y visión borrosa.

Entre las preocupaciones serias relacionadas con el uso de antimuscarínicos está el riesgo de efectos cardiacos adversos, sobre todo aumentos en el ritmo cardiaco, prolongación de QT e inducción de taquicardia polimórfica ventricular (*torsade de pointes*). Debe destacarse que la prolongación de QT y sus consecuencias no están relacionadas con el bloqueo de receptores muscarínicos, sino que se vinculan más bien con la inhibición del canal de potasio hERG en el corazón (Roden, 2004). Por tanto, la prolongación de QT no es un efecto de clase de los antimuscarínicos. En general, la seguridad cardiovascular para los antimuscarínicos parece buena. Sin embargo, no se ha explorado de manera extensa el potencial de los diferentes fármacos para aumentar el ritmo cardiaco o prolongar el tiempo de QT. No pueden excluirse diferencias entre los fármacos, pero no es posible realizar evaluaciones de riesgo con base en la evidencia disponible.

Otra preocupación es que los antimuscarínicos que suelen usarse para tratar OAB se relacionen con efectos secundarios del CNS, incluidos disfunción cognitiva, trastornos de la memoria, mareo, fatiga y cefalea. Con la excepción de la oxibutinina, no suelen encontrarse efectos secundarios relacionados con el CNS cuando se investiga. La posible causa de los efectos adversos relacionados con el CNS pueden diferir entre fármacos, pero en ausencia de ensayos comparativos, no son posibles las evaluaciones de riesgo relativo.

Para un análisis detallado de la eficacia, tolerabilidad y seguridad clínica de los antimuscarínicos individuales, consúltense reportes de Andersson y colaboradores (2009b).

▶ Receptores adrenérgicos

A. Alfa-AR

La mayoría de los investigadores están de acuerdo en que hay baja expresión de α-AR en el detrusor humano (Michel, 2006). Malloy y colaboradores (1998) encontraron que dos tercios del mRNA de α-AR expresado eran α_{1D} y el resto era α_{1A} (no había α_{1B}). Se ha sugerido que un cambio en la distribución del subtipo puede producirse por obstrucción del flujo de salida. Nomiya y Yamaguchi (2003) confirmaron la expresión baja de mRNA de α-AR en el detrusor humano normal, y demostraron de manera adicional, en contraste con los datos de experimentos con animales (Hampet, *et al.*, 2000), que no hay aumento regulado de ningún receptor adrenérgico con obstrucción. Además, en experimentos funcionales observaron una pequeña respuesta a fenilefrina en concentraciones elevadas del fármaco, sin diferencia entre las vejigas normal y obstruida. Por tanto, parece que en la vejiga humana obstruida no hay evidencia de aumento regulado de α-AR o cambio en el subtipo, aunque este dato fue desafiado por Bouchelouche y colaboradores (2005), quienes encontraron aumento en la respuesta a la estimulación de α_1-AR en vejigas obstruidas. Queda poco claro si esto significa o no que los α_1D-AR en el músculo detrusor son responsables de DO o OAB.

Sugaya y colegas (2002) investigaron los efectos de la tamsulosina por punción lumbar (bloqueo de $\alpha_{1A/D}$-AR) y del naftopidilo (preferencia por el bloqueo en α_{1D}-AR) en contracciones isovolumétricas de vejiga en ratas. La administración por punción lumbar de tamsulosina o naftopidilo anula de manera temporal estas contracciones. El naftopidilo (pero no la tamsulosina) redujo la amplitud de la contracción. Se ha especulado que, además de la acción antagonista de estos fármacos en las α_{1A}-AR de músculo liso prostático, ambos (sobre todo el naftopidilo) pueden actuar sobre el cordón lumbosacro (α_{1D}-AR). Esta observación tiene un interés particular, si se consideran los datos de que el mRNA de α_{1D}-AR predomina de manera general en la médula espinal humana (Smith, *et al.*, 1999). Ikemoto y su equipo (2003) administraron tamsulosina y naftopidilo a 96 pacientes con BPH durante ocho semanas en un estudio cruzado. Aunque la monoterapia con naftopidilo redujo el I-PSS para síntomas de almacenamiento, la monoterapia de tamsulosina redujo I-PSS para síntomas de micción. Sin embargo, esta diferencia (que se sugirió que depende de las distintas afinidades por subtipos α_1-AR entre los fármacos) no pudo reproducirse en una comparación aleatorizada uno a uno entre los fármacos (Gotoh, *et al.*, 2005).

B. Beta-AR

Se sabe desde hace mucho tiempo que la isoprenalina, un agonista de β-AR selectivo sin subtipo, puede relajar el músculo liso de la vejiga (Andersson, 1993). Aunque aún falta por determinar la importancia de los β-AR para la función vesical humana (Andersson y Arner, 2004), esto no excluye que puedan ser destinos terapéuticos útiles. Los tres subtipos de β-AR (β_1, β_2 y β_3) pueden encontrarse en el músculo detrusor de la mayoría de las especies, incluidos los humanos (Michel y Vrydag, 2006), y también en el urotelio humano (Otsuka, *et al.*, 2008). Sin embargo, la expresión de mRNA de β_3-AR (Nomiya y Yamaguchi, 2003; Michel y Vrydag, 2006) y la evidencia funcional indican una función predominante de este receptor en vejigas normales y neurogénicas (Michel y Vrydag, 2006). El detrusor humano también contiene β_2-AR, y lo más probable es que ambos receptores intervengan en los efectos fisiológicos (relajación) de la noradrenalina en la vejiga (Andersson y Arner, 2004; Michel y Vrydag, 2006). Los agonistas de β_3-AR tienen efecto pronunciado en las contracciones espontáneas del músculo detrusor aislado (Biers, *et al.*, 2006), lo que puede ser la base para sus efectos terapéuticos en OAB/DO.

Suele aceptarse que la relajación del detrusor inducida por β-AR está mediada por la activación de adenilil ciclasa con la formación posterior de cAMP (Andersson, 1999). Sin embargo, hay evidencia que sugiere que en la vejiga, los agonistas de β-AR pueden mediar la relajación mediante canales de K^+ (sobre todo canales BK_{Ca}) independientes de cAMP (Frazier, *et al.*, 2008; Hristov, *et al.*, 2009; Takemoto, *et al.*, 2008; Uchida, *et al.*, 2005).

En varios modelos animales se han estudiado los efectos *in vivo* de los agonistas de β_3-AR en la función vesical. Se ha demostrado que aumentan la capacidad de la vejiga, sin cambios en la presión miccional y el volumen residual. Por ejemplo, Hicks y colaboradores (2007) estudiaron los efectos del agonista de β_3-AR selectivo GW427353 en perros anestesiados y encontraron que el fármaco evocaba aumento en la capacidad de la vejiga bajo condiciones de hiperactividad vesical evocada por ácido, sin afectar la micción.

Los agonistas selectivos de β_3-AR se están evaluando como posible tratamiento para OAB/DO en humanos (Colli, *et al.*, 2007). Una de estas sustancias, mirabegron (YM187), se administró a pacientes con OAB en un ensayo clínico controlado (Chapple, *et al.*, 2008). El análisis de eficacia primario mostró reducción con significancia estadística en la frecuencia media de micción, comparada con placebo. En relación con variables secundarias, mirabegron fue muy superior al placebo en cuanto al volumen medio evacuado en la micción, cantidad media de episodios de incontinencia, nocturia, incontinencia por tenesmo vesical y sólo tenesmo vesical por 24 horas. El fármaco fue bien tolerado y sus efectos secundarios reportados con más frecuencia fueron cefalea y reacciones gastrointestinales adversas. Los resultados de esta prueba de estudio de concepto mostraron que el principio del agonismo de β_3-AR puede ser útil para el tratamiento de pacientes con OAB/DO.

Canales iónicos

A. Canales de calcio

No hay duda de que un aumento en $[Ca^{2+}]$ es un proceso clave necesario para activar la contracción en el miocito detrusor. Sin embargo, aún sigue siendo incierto si este aumento se debe a influjo del espacio extracelular, liberación de los almacenes intracelulares, o ambos. Más aún, todavía no se determina con firmeza la importancia de cada mecanismo en diferentes especies, y también en relación con el transmisor particular estudiado (Kajioka, *et al.*, 2002).

En teoría, la inhibición del influjo de calcio por medio de antagonistas de calcio sería una manera atractiva de inhibir DO/OAB. Sin embargo, se han realizado pocos estudios clínicos de los efectos de los antagonistas del calcio en pacientes con DO. Naglie y colaboradores (2002) evaluaron la eficacia de la nimodipina para incontinencia geriátrica por tenesmo vesical en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado, y concluyeron que este tratamiento no alcanzaba el éxito.

Por tanto, la información disponible no sugiere que el tratamiento sistémico con antagonistas de calcio sea una manera eficaz de tratar DO/OAB (Andersson, *et al.*, 2009a, 2009b; Andersson y Wein, 2004).

B. Canales de potasio

Representan otro mecanismo para modular la capacidad de estimulación de las células de músculo liso. Hay varios tipos diferentes y se han encontrado por lo menos dos subtipos en el detrusor humano: canales de K^+ sensitivos a ATP (K_{ATP}) y canales de K^+ activados por calcio de gran conductancia (BK_{Ca}). En estudios en el músculo detrusor humano aislado y en tejido vesical de varias especies animales, se ha encontrado que los abridores de los canales de K^+ reducen las contracciones espontáneas, además de las contracciones inducidas por carbacol y los estímulos eléctricos. Sin embargo, la falta de selectividad de los bloqueadores del canal de K^+ disponibles para la vejiga en comparación con la vasculatura ha limitado en gran medida el uso de estos fármacos. Se encontró que sustancias de la primera generación de abridores de los canales de potasio, como cromacalima y pinacidilo, son más potentes como inhibidores de músculo liso vascular que de músculo del detrusor (Andersson y Arner, 2004). En estudios en pacientes con lesiones de la médula espinal e inestabilidad del detrusor secundario a obstrucción del flujo de salida, no se encontraron efectos de la cromacalima o el pinacidilo en la vejiga. Además, con más abridores de canales de K_{ATP} desarrollados en épocas más recientes, que se asegura que tienen selectividad por la vejiga, se han obtenido resultados negativos en una RTC en pacientes con DO idiopático (Chapple, *et al.*, 2006).

Por tanto, no hay evidencia clínica que sugiera que los abridores del canal de K^+ representan un tratamiento alterno para DO/OAB (Andersson, *et al.*, 2009a, 2009b; Andersson y Wein, 2004).

Receptores vaniloides

Se ha encontrado que la superfamilia del canal de TRP interviene en la nocirrecepción y transducción mecanosensitiva en varios sistemas de órganos, y estudios de la LUT indican que varios canales de TRP, incluidos TRPV1, TRPV2, TRPV4, TRPM8 y TRPA1, se expresan en la vejiga y pueden actuar como sensores de estiramiento, de irritación química, o ambos. Sin embargo, no se han determinado los roles de estos receptores individuales para la función normal de LUT y en LUTS/DO/OAB. El canal mejor investigado es TRPV1. Por medio de CAP, se ha identificado una subpoblación de neuronas aferentes primarias que inervan la vejiga y la uretra: los "nervios sensitivos a CAP". Se cree que CAP ejerce sus efectos al activar receptores "vaniloides" específicos (TPVR1) en estos nervios. CAP ejerce un efecto bifásico: la estimulación inicial está seguida por un bloqueo de larga duración, que genera respuestas aferentes sensitivas primarias (fibras C) resistentes a la activación mediante estimulación natural. En concentraciones lo bastante elevadas, se cree que CAP causa, al principio, "desensibilización" al liberar y vaciar los almacenes de neuropéptidos, y luego al bloquear liberación adicional. La resiniferatoxina (RTX) es un análogo de CAP casi mil veces más potente para la desensibilización de CAP, pero sólo unas miles de veces más potente para la estimulación. Tal vez CAP y RTX tengan efectos en fibras Aδ. También es posible que CAP en concentraciones elevadas (mM) tenga efectos inespecíficos adicionales.

El razonamiento para instilaciones intravesicales de vaniloides se basa en la intervención de fibras C en la fisiopatología de trastornos como hipersensibilidad vesical y DO neurogénica. En la vejiga saludable humana, las fibras C llevan la respuesta a estímulos nocivos, pero no intervienen en el reflejo miccional normal. Después de lesión de la médula espinal, aparece mayor neuroplasticidad dentro de los aferentes de la vejiga en varias especies de mamíferos, incluido el hombre (De Groat y Yoshimura, 2006). Las fibras C aferentes de la vejiga proliferan dentro del suburotelio y se vuelven sensitivas a la distensión de la vejiga. Estos cambios llevan a la urgencia de un nuevo reflejo miccional mediado por fibras C, que interviene de manera importante en la DO neurogénica medular. En humanos y animales se ha mostrado con amplitud la mejoría en este trastorno mediante la desfuncionalización de las fibras C aferentes de la vejiga con vaniloides intravesicales.

A pesar de que la información disponible (incluidos datos de ensayos controlados aleatorizados) sugiere que capsaicina y RTX pueden tener efectos útiles en el tratamiento de DO neurogénica, y que también pueden ser benéficos en DO no neurogénica en casos seleccionados refractarios a tratamiento antimuscarínico (Andersson, *et al.*, 2009a, 2009b), ya no se usan con amplitud.

▶ Mecanismos sensibles a la toxina botulínica

En el aspecto inmunitario, se han identificado siete subtipos antigénicos distintos de la toxina botulínica (BTX): A, B, C1, D, E, F y G. A los tipos A y B se les usa en la práctica clínica urológica, pero la mayoría de los estudios se han realizado con el tipo A de BTX. Se cree, sobre todo, que BTX actúa al inhibir la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas colinérgicas que interactúan con los complejos de proteínas necesarias para anclar las vesículas de acetilcolina, pero el mecanismo de acción puede ser más complejo (Apostolidis, *et al.*, 2006; Simpson, 2004; Smith, *et al.*, 2003; Yokoyama, *et al.*, 2002). Apostolidis y colaboradores (2006) propusieron que un efecto periférico primario de BTX es “inhibir la liberación de acetilcolina, ATP, sustancia P y reducir la expresión axonal de CAP y receptores purinérgicos. A esto puede seguir la desensibilización central al reducir la absorción central de sustancia P y factores neurotróficos”.

La denervación química producida por BTX es un proceso reversible y los axones se regeneran en tres a seis meses. Administrada en cantidades adecuadas, BTX inhibe la liberación no sólo de acetilcolina sino también de varios otros transmisores. La molécula de BTX no puede cruzar la barrera hematoencefálica y, por tanto, no tiene efectos en el CNS.

La BTX inyectada en el esfínter uretral externo se usó, al principio, para tratar a personas con lesiones en la médula espinal con disinergia del detrusor-esfínter externo (Smith, *et al.*, 2002; Yokoyama, *et al.*, 2002). El uso de BTX ha aumentado con rapidez, y varios grupos han reportado éxito en el tratamiento de DO neurogénica mediante inyecciones intravesicales de BTX (Cruz y Silva, 2004; Leippold, *et al.*, 2003; Sahai, *et al.*, 2005). BTX también puede ser una opción a la cirugía en niños con OAB resistente a tratamiento (Schurch y Corcos, 2005). Sin embargo, las inyecciones de toxina también pueden ser eficaces para DO idiopática refractaria (Anger, *et al.*, 2010; Rapp, *et al.*, 2004). La inyección intravesical de BTX produjo mejoría en los síntomas de OAB refractaria a medicación. Sin embargo, el riesgo de mayor retención residual posmicción y de retención urinaria sintomática fue significativo. Varias preguntas siguen relacionándose con la administración óptima de BTX-A para el paciente con OAB.

Se han reportado efectos adversos, como debilidad muscular generalizada (De Laet y Wyndaele, 2005), pero son muy escasos.

RESUMEN Y ASPECTOS PARA EL FUTURO

Para controlar de manera eficaz la actividad de la vejiga y tratar la incontinencia urinaria, es necesario identificar los blancos adecuados para la intervención farmacológica. Estos destinos pueden encontrarse dentro o fuera del CNS. Los LUTS, incluidas OAB/DO, son todos los trastornos que pueden tener efectos importantes en la calidad de vida y el funcionamiento social. Los fármacos antimuscarínicos representan aún el tratamiento de primera línea. A menudo tienen buenos índices de respuesta iniciales, pero los efectos adversos y la eficacia reducida causan problemas de distensibilidad a largo plazo. Un nuevo objetivo es la superfamilia de canales de TRP, que ha mostrado que interviene en la nocirrecepción y la transducción mecanosensitiva en varios sistemas de órganos. Estudios de las LUT indican que varios canales de TRP, incluidos TRPV1, TRPV2, TRPV4, TRPM8 y TRPA1, se expresan en la vejiga y pueden actuar como sensores de estiramiento, irritación química, o ambos. No se han determinado, sin embargo, los roles de estos receptores individuales para la función normal de LUT y en LUTS/DO/OAB. Puede haber otras posibilidades para tratar LUTS/OAB/DO. Por ejemplo, los agonistas de β_3-AR (como mirabegron) están en ensayos de fase 3 después de resultados iniciales promisorios. Al parecer, el principio del agonismo de β_3-AR ofrece utilidad clínica.

Existe interés creciente en fármacos que modulan el reflejo miccional mediante acción central. Sin embargo, hasta ahora los mecanismos nerviosos centrales no han sido los destinos preferidos para fármacos orientados a tratar OAB, porque puede ser difícil obtener acciones selectivas. Fármacos con modo central de acción, como tramadol y gabapentina, que son antagonistas del receptor NK1, tienen prueba positiva de concepto documentada en RCT. Aunque ninguno de estos fármacos puede recomendarse para uso general en el tratamiento de LUTS/OAB/DO, ilustran que los agentes con blanco en el CNS pueden tener utilidad terapéutica. Por tanto, aunque los antimuscarínicos siguen siendo el tratamiento de primera línea de la OAB y se ha confirmado su índice de seguridad de eficacia/tolerabilidad, se necesitan nuevos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams P *et al.*: Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 2002; 21(2):167-178. [PMID: 12114899]

Abrams P, Andersson KE: Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. BJU Int 2007; 100(5):987-1006.

Andersson KE: Pathways for relaxation of detrusor smooth muscle. Adv Exp Med Biol 1999; 462:241-252.

Andersson KE: Bladder activation: Afferent mechanisms. Urology 2002; 59(5, Suppl 1):43. [PMID: 12007522]

Andersson KE: Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. Lancet Neurol 2004; 3(1):46-53. [PMID: 14693111]

Andersson KE: Mechanisms of disease: Central nervous system involvement in overactive bladder syndrome. Nat Clin Pract Urol 2004; 1(2):103-108. [PMID: 16474523]

Andersson KE: LUTS treatment: Future treatment options. Neurourol Urodyn 2007; 26(6, Suppl):934-947.

Andersson KE *et al.*: Pharmacological treatment of overactive bladder: Report from the International Consultation on Incontinence. Curr Opin Urol 2009a; 19(4):380-394.

Andersson K-E *et al.*: Pharmacological treatment of urinary incontinence. En Abrams P *et al.* (eds.) Incontinence, 4th International Consultation on Incontinence. Plymbridge Distributors Ltd, Plymouth, UK, 2009b, pp. 631-699.

Andersson KE, Arner A: Urinary bladder contraction and relaxation: Physiology and pathophysiology. Physiol Rev 2004; 84(3):935-986. [PMID: 15269341]

Andersson KE, Gratzke C: Pharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system. Nat Clin Pract Urol 2007; 4(7):368-378. [PMID: 17615548]

Andersson KE, Pehrson R: CNS involvement in overactive bladder: Pathophysiology and opportunities for pharmacological intervention. Drugs 2003; 63(23):2595-2611. [PMID: 14636079]

Andersson KE, Wein AJ: Pharmacology of the lower urinary tract: Basis for current and future treatments of urinary incontinence. Pharmacol Rev 2004; 56(4):581-631. [PMID: 15602011]

Andersson KE, Yoshida M: Antimuscarinics and the overactive detrusor—Which is the main mechanism of action? Eur Urol 2003; 43(1):1-5. [PMID: 12507537]

Apostolidis A *et al.*: Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. Eur Urol 2006; 49(4):644-650. [PMID: 16426734]

Birder LA *et al.*: Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98(23):13396-13401. [PMID: 11606761]

Birder LA *et al.*: Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. Nat Neurosci 2002; 5(9):856-860. [PMID: 12161756]

Birder LA: Urothelial signaling. Auton Neurosci 2010; 153(1-2): 33-40.

Birder L *et al.*: Neural control of the lower urinary tract: Peripheral and spinal mechanisms. Neurourol Urodyn 2010; 29(1):128-139.

Birder LA, de Groat WC: Mechanisms of disease: Involvement of the urothelium in bladder dysfunction. Nat Clin Pract Urol 2007; 4(1):46-54. [PMID: 17211425]

Blok BF *et al.*: The pontine micturition center projects to sacral cord GABA immunoreactive neurons in the cat. Neurosci Lett 1997; 233(2-3):109-112. [PMID: 9350844]

Bouchelouche K *et al.*: Increased contractile response to phenylephrine in detrusor of patients with bladder outlet obstruction: Effect of the alpha1A and alpha1D-adrenergic receptor antagonist tamsulosin. J Urol 2005; 173(2):657-661. [PMID: 15643283]

Brading AF, McCloskey KD: Mechanism of disease: Specialized interstitial cells of the urinary tract-an assessment of current knowledge. Nature Clin Pract Urol 2005; 11:546-554. [PMID: 16474598]

Braverman AS *et al.*: Interaction between muscarinic receptor subtype signal transduction pathways mediating bladder contraction. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002; 283(3): R663-R668. [PMID: 12185001]

Braverman AS, Ruggieri MR Sr: Hypertrophy changes the muscarinic receptor subtype mediating bladder contraction from M3 toward M2. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003; 285(3):R701-R708. [PMID: 12763741]

Bschleipfer T *et al.*: Expression and distribution of cholinergic receptors in the human urothelium. Life Sci 2007; 80(24-25): 2303-2307. [PMID: 17335853]

Candenas L *et al.*: Tachykinins and tachykinin receptors: Effects in the genitourinary tract. Life Sci 2005; 76(8):835-862. [PMID: 15589963]

Carbone A *et al.*: The effect of gabapentin on neurogenic detrusor over-activity, a pilot study. Eur Urol 2003; 2(Suppl):141 (abstract 555).

Chapple C *et al.*: The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: A systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2005; 48:5-26.

Chapple CR *et al.*: Effects of ZD0947, an ATP-sensitive potassium channel opener, in subjects with overactive bladder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (ZD0947IL/0004). Eur Urol 2006; 49(5):879-886. [PMID: 16517051]

Chapple CR *et al.*: The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: An update of a systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2008; 54(3):543-562.

Chebib M, Johnston GAR: The 'ABC' of GABA receptors: A brief review. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999; 26(11):937-940. [PMID: 10561820]

Chen Q *et al.*: Function of the lower urinary tract in mice lacking 1D-adrenoceptor. J Urol 2005; 174(1):370-374. [PMID: 15947692]

Chess-Williams R: Muscarinic receptors of the urinary bladder: Detrusor, urothelial and prejunctional. Auton Autacoid Pharmacol 2002; 22(3):133-145. [PMID: 12452898]

Cockayne DA *et al.*: Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X3-deficient mice. Nature 2000; 407(6807): 1011-1015. [PMID: 11069181]

Covenas R *et al.*: Mapping of neurokinin-like immunoreactivity in the human brainstem. BMC Neurosci 2003; 4(1):3.

Cruz F, Silva C: Botulinum toxin in the management of lower urinary tract dysfunction: Contemporary update. Curr Opin Urol 2004; 14(6):329-334. [PMID: 15626874]

Das AK *et al.*: Effect of doxazosin on rat urinary bladder function after partial outlet obstruction. Neurourol Urodyn 2002; 21(2): 160-166. [PMID: 11857670]

De Groat WC: Influence of central serotonergic mechanisms on lower urinary tract function. Urology 2002; 59(5, Suppl 1):30-36. [PMID: 12007520]

De Groat WC: The urothelium in overactive bladder: Passive bystander or active participant? Urology 2004; 64(6, Suppl 1):7-11. [PMID: 16465182]

De Groat WC: Integrative control of the lower urinary tract: Preclinical perspective. Br J Pharmacol 2006; 147(Suppl 2):S25-S40. [PMID: 16465182]

De Groat WC, Yoshimura N: Pharmacology of the lower urinary tract. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001; 41:691-721. [PMID: 11264473]

De Groat WC, Yoshimura N: Mechanisms underlying the recovery of lower urinary tract function following spinal cord injury. Prog Brain Res 2006; 152:59-84. Review. [PMID: 16198694]

De Groat WC, Yoshimura N: Afferent nerve regulation of bladder function in health and disease. Handb Exp Pharmacol 2009; (194):91-138.

De Laet K, Wyndaele JJ: Adverse events after botulinum A toxin injection for neurogenic voiding disorders. Spinal Cord 2005; 43(7):397-399.[PMID: 15741978]

Fowler CJ *et al.*: The neural control of micturition. Nat Rev Neurosci 2008; 9(6):453-466.

Frenkl TL *et al.*: A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of a neurokinin-1 receptor antagonist for overactive bladder. J Urol 2010; 184(2):616-622.

Gotoh M *et al.*: Comparison of tamsulosin and naftopidil for efficacy and safety in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A randomized controlled trial. BJU Int 2005; 96(4):581-586. [PMID: 16104914]

Green SA *et al.*: Efficacy and safety of a neurokinin-1 receptor antagonist in postmenopausal women with overactive bladder with urge urinary incontinence. J Urol 2006; 176(6, Pt 1):2535-2540.

Griffiths DJ: Cerebral control of bladder function. Curr Urol Rep 2004; 5(5):348-352. [PMID: 15461910]

Griffiths D *et al.*: Brain control of normal and overactive bladder. J Urol 2005; 174(5):1862-1867. [PMID: 16217325]

Guay DR: Clinical pharmacokinetics of drugs used to treat urge incontinence. Clin Pharmacokinet 2003; 42(14):1243-1285.

Hampel C *et al.*: Modulation of bladder alpha1-adrenergic receptor subtype expression by bladder outlet obstruction. J Urol 2002; 167:1513-1521. [PMID: 11832780]

Hegde SS *et al.*: Functional role of M-2 and M-3 muscarinic receptors in the urinary bladder of rats in vitro and in vivo. Br J Pharmacol 1997; 120:1409-1418. [PMID: 9113359]

Herbison P *et al.*: Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: Systematic review. BMJ 2003; 326(7394):841-844.

Holstege G: Micturition and the soul. J Comp Neurol 2005; 493(1):15-20. [PMID: 16254993]

Ikemoto I *et al.*: Usefulness of tamsulosin hydrochloride and naftopidil in patients with urinary disturbances caused by benign prostatic hyperplasia: A comparative, randomized, two-drug crossover study. Int J Urol 2003; 10(11):587-594. [PMID: 08314633]

Kajioka S *et al.*: Ca(2+) channel properties in smooth muscle cells of the urinary bladder from pig and human. Eur J Pharmacol 2002; 443(1-3):19-29. [PMID: 12044787]

Kanai A, Andersson KE: Bladder afferent signaling: Recent findings. J Urol 2010; 183(4):1288-1295.

Katofiasc MA *et al.*: Comparison of the effects of serotonin selective norepinephrine selective, and dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors on lower urinary tract function in cats. Life Sci 2002; 71(11):1227-1236.

Kim YT *et al.*: Gabapentin for overactive bladder and nocturia after anticholinergic failure. Int Braz J Urol 2004; 30(4):275-278. [PMID: 15679954]

Kim Y *et al.*: Antimuscarinic agents exhibit local inhibitory effects on muscarinic receptors in bladder-afferent pathways. Urology 2005; 65(2):238-242. [PMID: 15708029]

Kuipers R *et al.*: Afferent projections to the pontine micturition center in the cat. J Comp Neurol 2006; 494(1):36-53. [PMID: 16304684]

Lazzeri M *et al.*: Intravesical vanilloids and neurogenic incontinence: Ten years experience. Urol Int 2004; 72(2):145-149. [PMID: 14963356]

Lecci A, Maggi CA: Tachykinins as modulators of the micturition reflex in the central and peripheral nervous system. Regul Pept 2001; 101(1-3):1-18.

Leippold T *et al.*: Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. Eur Urol 2003; 44(2):165-174. [PMID: 12875934]

Maggi CA *et al.*: Cystometric evidence that capsaicin-sensitive nerves modulate the afferent branch of micturition reflex in humans. J Urol 1989; 142(1):150-154. [PMID: 2733095]

Malloy BJ *et al.*: Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. J Urol 1998; 160:937-943. [PMID: 9720591]

Maneuf YP *et al.*: Cellular and molecular action of the putative GABA-mimetic, gabapentin. Cell Mol Life Sci 2003; 60(4):742-750. [PMID: 12785720]

Mansfield KJ *et al.*: Muscarinic receptor subtypes in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR: Changes in ageing. Br J Pharmacol 2005; 144(8):1089-1099. [PMID: 15723094]

Massaro AM, Lenz KL: Aprepitant: A novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting. Ann Pharmacother 2005; 39(1): 77-85.

McCloskey KD: Interstitial cells in the urinary bladder–localization and function. Neurourol Urodyn 2010; 29(1):82-87.

Michel MC, Vrydag W: Alpha(1)-, alpha(2)- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. Br J Pharmacol 2006; 147(Suppl 2):S88-S119. [PMID: 16465187]

Movig KL *et al.*: Selective serotonin reuptake inhibitor-induced urinary incontinence. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002; 11(4):271-279. [PMID: 12138594]

Naglie G *et al.*: A randomized, double-blind, placebo controlled crossover trial of nimodipine in older persons with detrusor instability and urge incontinence. J Urol 2002; 167(2 Pt 1):586-590. [PMID: 11792]

Nomiya M, Yamaguchi O: A quantitative analysis of mRNA expression of alpha 1 and beta-adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. J Urol 2003; 170(2, Pt 1):649-653. [PMID: 12 853849]

Novara G *et al.*: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. Eur Urol 2008; 54(4):740-763.

O'Reilly BA *et al.*: P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. J Urol 2002; 167(1):157-164. [PMID: 11743296]

Ouslander JG: Management of overactive bladder. N Engl J Med 2004; 350(8):786-799. [PMID: 14973214]

Pandita RK *et al.*: Actions of tramadol on micturition in awake, freely moving rats. Br J Pharmacol 2003; 139(4):741-748. [PMID: 12812997]

Pandita RK, Andersson KE: Intravesical adenosine triphosphate stimulates the micturition reflex in awake, freely moving rats. J Urol 2002; 168(3):1230-1234. [PMID: 12187273]

Pehrson R, Andersson KE: Effects of tiagabine, a gamma-aminobutyric acid re-uptake inhibitor, on normal rat bladder function. J Urol 2002; 167(5):2241-2246. [PMID: 11956486]

Pehrson R *et al.*: Effects of gamma-aminobutyrate B receptor modulation on normal micturition and oxyhemoglobin induced detrusor overactivity in female rats. J Urol 2002; 168(6):2700-2705. [PMID: 12442013]

Pehrson R *et al.*: Effects of tramadol on rat detrusor overactivity induced by experimental cerebral infarction. Eur Urol 2003; 44(4): 495-499. [PMID: 14499688]

Pehrson R, Andersson KE: Tramadol inhibits rat detrusor overactivity caused by dopamine receptor stimulation. J Urol 2003; 170(1): 272-275. [PMID: 12796703]

Persson K *et al.*: Spinal and peripheral mechanisms contributing to hyperactive voiding in spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol 1998; 275:R1366-R1373. [PMID: 9756570]

Pontari MA *et al.*: The M2 muscarinic receptor mediates in vitro bladder contractions from patients with neurogenic bladder dysfunction. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004; 286(5): R874-R880. [PMID: 14751843]

Raffa RB, Friderichs E: The basic science aspect of tramadol hydrochloride. Pain Rev 1996; 3:249-271

Ramage AG: The role of central 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) receptors in the control of micturition. Br J Pharmacol 2006; 147(Suppl 2):S120-S131. [PMID: 16465176]

Rapp D *et al.*: Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: An initial experience. Urology 2004; 63(6):1071-1075. [PMID: 15183952]

Reitz A, Schurch B: Intravesical therapy options for neurogenic detrusor overactivity. Spinal Cord 2004; 42(5):267-272. [PMID: 14758352]

Rekling JC *et al.*: Synaptic control of motoneuronal excitability. Physiol Rev 2000; 80(2):767-852. [PMID: 10747207]

Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med 2004; 350(10):1013-1022.

Safarinejad MR, Hosseini SY: Safety and efficacy of tramadol in the treatment of idiopathic detrusor overactivity: A double-blind, placebo-controlled, randomized study. Br J Clin Pharmacol 2006; 61(4):456-463.

Saffroy M *et al.*: Autoradiographic distribution of tachykinin NK2 binding sites in the rat brain: Comparison with NK1 and NK3 binding sites. Neuroscience 2003; 116(3):761-773.

Sahai A *et al.*: Botulinum toxin for the treatment of lower urinary tract symptoms: A review. Neurourol Urodyn 2005; 24(1):2-12. [PMID: 15578628]

Schneider T *et al.*: Signal transduction underlying carbachol-induced contraction of human urinary bladder. J Pharmacol Exp Ther 2004; 309(3):1148-1153. [PMID: 15879883]

Schurch B, Corcos J: Botulinum toxin injections for paediatric incontinence. Curr Opin Urol 2005; 15(4):264-267. [PMID: 15928517]

Shefchyk SJ: Spinal cord neural organization controlling the urinary bladder and striated sphincter. Prog Brain Res 2002; 137:71-82. [PMID: 16198695]

Silva C *et al.*: Urodynamic effect of intravesical resiniferatoxin in patients with neurogenic detrusor overactivity of spinal origin: Results of a double-blind randomized placebo-controlled trial. Eur Urol 2005; 48(4):650-655. [PMID: 15961217]

Simpson LL: Identification of the major steps in botulinum toxin action. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004; 44:167-193. [PMID: 14744243]

Smith MS *et al.*: Alpha1-adrenergic receptors in human spinal cord: Specific localized expression of mRNA encoding alpha1-adrenergic receptor subtypes at four distinct levels. Brain Res Mol Brain Res 1999; 63(2):254-261. [PMID: 9878769]

Smith CP *et al.*: Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. J Urol 2003; 169(5):1896-1900. [PMID: 12686869]

Somogyi GT *et al.*: Change in muscarinic modulation of transmitter release in the rat urinary bladder after spinal cord injury. Neurochem Int 2003; 43(1):73-77. [PMID12605884]

Steers WD *et al.*: Duloxetine compared with placebo for treating women with symptoms of overactive bladder. BJU Int 2007; 100(2):337.

Sugaya K *et al.*: Evidence for involvement of the subcoeruleus nucleus and nucleus raphe magnus in urine storage and penile erection in decerebrate rats. J Urol 1998; 159(6):2172-2176. [PMID: 9598564]

Sugaya K *et al.*: Effects of intrathecal injection of tamsulosin and naftopidil, alpha-1A and -1D adrenergic receptor antagonists, on bladder activity in rats. Neurosci Lett 2002; 328(1):74-76. [PMID: 12123863]

Sugaya K *et al.*: Central nervous control of micturition and urine storage. J Smooth Muscle Res 2005; 41(3):117-132. [PMID: 16006745]

Sui GP *et al.*: Gap junctions and connexin expression in human suburothelial interstitial cells. BJU Int 2002; 90(1):118-129. [PMID: 12081783]

Sui GP *et al.*: Electrical characteristics of suburothelial cells isolated from the human bladder. J Urol 2004; 171(2, Pt 1):938-943. [PMID: 14713858]

Tai C *et al.*: Suppression of bladder reflex activity in chronic spinal cord injured cats by activation of serotonin 5-HT(1A) receptors. Exp Neurol 2006; 199(2):427-437. [PMID: 16488413]

Takahashi R *et al.*: Ca2+ sensitization in contraction of human bladder smooth muscle. J Urol 2004; 172(2):748-752. [PMID: 15247775]

Thor KB, Donatucci C: Central nervous system control of the lower urinary tract: New pharmacological approaches to stress urinary incontinence in women. J Urol 2004; 172(1):27-33. [PMID: 15201731]

Thor KB, de Groat WC: Neural control of the female urethral and anal rhabdosphincter and pelvic floor muscles. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2010; 299(2):R416-R438.

Thor K, Katofiasc MA: Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. J Pharmacol Exp Ther 1995; 274(2):1014-1024.

Vlaskovska M *et al.*: P2X3 knock-out mice reveal a major sensory role for urothelially released ATP. J Neurosci 2001; 21(15):5670-5677. [PMID: 11466438]

Yamaguchi O: Beta3-adrenoceptors in human detrusor muscle. Urology 2002; 59(Suppl 1):25-29. [PMID: 12007519]

Yokoyama T *et al.*: Botulinum toxin treatment of urethral and bladder dysfunction. Acta Med Okayama 2002; 56(6):271-277. [PMID: 12685855]

Yokoyama O *et al.*: Effects of tolterodine on an overactive bladder depend on suppression of C-fiber bladder afferent activity in rats. J Urol 2005; 174(5):2032-2036. [PMID: 16217388]

Yoshiyama M *et al.*: Role of spinal alpha(1)-adrenergic mechanisms in the control of lower urinary tract in the rat. Brain Res 2000; 882(1-2):36-44. [PMID: 11056182]

Zinner NR *et al.*: Pharmacotherapy for stress urinary incontinence: Present and future options. Drugs 2004; 64(14):1503-1516. [PMID: 15233589]

28

Trastornos neuropáticos de la vejiga

Tom F. Lue, MD, FACS, ScD (Hon); y Emil A. Tanagho, MD

La vejiga urinaria es un órgano visceral de músculo liso, pero se encuentra bajo control voluntario de la corteza cerebral. Su función normal requiere interacción coordinada de componentes aferentes y eferentes de los sistemas nerviosos somático y autónomo. Debido a que muchos niveles del sistema nervioso se relacionan con la regulación de la función miccional, la enfermedad neurológica a menudo causa cambios en la función vesical. Algunos ejemplos de lo anterior son esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, diabetes, meningomielocele y esclerosis amiotrófica lateral. La lesión de las raíces sacras o el plexo pélvico por cirugía medular, la herniación de un disco intervertebral o la cirugía pélvica (histerectomía, resección abdominoperineal) también pueden causar vejiga neuropática.

Puede ocurrir disfunción vesical significativa como resultado de hábitos deficientes de micción en la infancia o de cambios degenerativos en el músculo y las terminaciones nerviosas vesicales causados por envejecimiento, inflamación o tratamientos contra la ansiedad. Todos los trastornos anteriores pueden interrumpir la coordinación eficiente de reflejos entre esfínter y vejiga, y con el tiempo, eso lleva a disfunción sintomática.

FUNCIÓN VESICAL NORMAL

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

La unidad vesical

La pared vesical está compuesta por un sincitio de fibras de músculo liso que corre en varias direcciones; sin embargo, cerca del meato interno se distinguen tres capas: una capa circular media y capas longitudinales internas y externas. En mujeres, la capa externa se extiende hacia abajo a lo largo de la uretra, mientras que en hombres termina en el ápice de la próstata. Las fibras musculares se vuelven circulares y se orientan en espiral alrededor de la unión vejiga-uretra. La capa circular media termina en el meato de la vejiga y se desarrolla en sentido más anterior. La capa interna sigue teniendo orientación longitudinal y alcanza el extremo distal y de la uretra en mujeres y el ápice de la próstata en hombres. La convergencia de esas fibras musculares forma un cuello vesical engrosado, que funciona como esfínter de músculo liso interno.

La vejiga normal puede distenderse de manera gradual de 400 a 500 ml de capacidad sin aumento apreciable en la presión intravesical. Cuando la sensación de llenado se transmite a la médula sacra, el arco motor del reflejo causa una contracción poderosa y sostenida del detrusor y lleva a la micción, si se carece de control voluntario (como en los lactantes). A medida que avanza la mielinización del sistema nervioso central, el niño pequeño puede suprimir el reflejo sacro, de modo que puede orinar cuando resulta apropiado.

Las características funcionales de la vejiga incluyen: 1) capacidad normal de 400 a 500 ml; 2) sensación de llenado; 3) posibilidad de acomodar varios volúmenes sin cambio en la presión intraluminal; 4) capacidad para iniciar y sostener una contracción hasta que la vejiga está vacía, y 5) inicio voluntario o inhibición del vaciado a pesar de la naturaleza involuntaria del órgano.

La unidad esfintérica

En hombres y mujeres hay dos elementos esfintéricos: 1) un esfínter de músculo liso involuntario en el cuello de la vejiga, y 2) un esfínter de músculo estriado voluntario externo de la próstata a la uretra membranosa en hombres y la uretra media en mujeres.

El esfínter del cuello vesical es una condensación de músculo liso del detrusor. Esta área cuenta con abundante inervación simpática. La contracción activa de la región del cuello vesical ocurre de manera simultánea con emisión seminal, justo antes de la eyaculación. En la fase de llenado, el cuello vesical permanece cerrado para proporcionar continencia. Se abre durante la contracción espontánea o la inducida por estimulación del nervio pélvico.

El esfínter externo está compuesto por fibras pequeñas de músculo estriado que se tuercen con lentitud, además de fibras de músculo liso longitudinal y con orientación circular. Este esfínter mantiene tono constante y es el mecanismo de continencia primario. Aunque el tono en reposo se mantiene mediante la acción del músculo que se tuerce con lentitud y los músculos lisos, puede aumentar de manera voluntaria mediante la contracción de los músculos estriados del piso pélvico (como el elevador del ano), que contienen fibras de torsión rápida y lenta.

La relajación del esfínter es, en su mayor parte, un acto voluntario sin el cual suele inhibirse la micción. Se ha propuesto que la liberación de ácido nítrico en las terminaciones nerviosas parasimpáticas es el neurotransmisor para la relajación esfintérica. La falla para iniciar esta relajación es un mecanismo de retención urinaria que suele verse en niños con micción disinérgica. En la lactancia, el detrusor se comporta de manera desinhibida. A medida que el sistema nervioso central madura, los niños aprenden a suprimir o mejorar el reflejo miccional mediante la contracción o relajación voluntaria de la musculatura pélvica.

La unión ureterovesical

La función de la unión ureterovesical consiste en prevenir el reflujo de la orina en la vejiga a las vías urinarias superiores. El músculo longitudinal del uréter contribuye a la conformación del trígono. El estiramiento del trígono tiene efecto oclusivo en las aperturas ureterales. Durante la contracción normal del detrusor, el empuje mayor de los uréteres evita el reflujo de orina. Por el contrario, la combinación de hipertrofia del detrusor y estiramiento trigonal debido a orina residual puede obstruir de manera significativa el flujo de orina de los uréteres a la vejiga.

INERVACIÓN Y NEUROFISIOLOGÍA

Inervación

Las vías urinarias inferiores reciben inervación aferente y eferente de los sistemas nerviosos autónomo y somático. La inervación parasimpática se origina en el segundo y cuarto segmentos sacros. Las fibras colinérgicas posganglionares irrigan la vejiga y el esfínter de músculo liso. Los nervios simpáticos se originan en T10 a L2. Las fibras posganglionares noradrenérgicas inervan los músculos lisos de la base de la vejiga, el esfínter interno y la uretra proximal. La inervación motora somática se origina en S2 a 4 y viaja al esfínter uretral estriado a través del nervio pudendo. Algunas motoneuronas que van a las fibras musculares pequeñas tónicas del esfínter estriado también pueden proyectarse a través del nervio pélvico (Crowe, *et al.*, 1989).

Hay inervación aferente somática y visceral de la vejiga y uretra. La somática aferente se transporta en el nervio pudendo, mientras que la visceral aferente se proyecta a través de los nervios simpáticos y parasimpáticos a sus áreas espinales respectivas.

La vía aferente normal está mediada en gran medida por fibras Aδ, que envían información acerca del estado de llenado de la vejiga al centro de micción pontino (PMC). Las fibras C responden a irritación química o al frío. Después de lesión medular, las fibras C contribuyen de manera más prominente a la sobreactividad neurogénica del detrusor (NDO). Es posible que las fuentes comunes de información aferente para cualquier vía sean aferentes del urotelio, la lámina propia y aferentes que se originan en la pared vesical (Birder, *et al.*, 2010; Clemens, 2010; de Groat y Yoshimura, 2010). Por otra parte, las aferentes viscerales toracolumbares pueden transmitir incomodidad y dolor.

El reflejo de micción

Se requieren vías intactas del reflejo a través de la médula espinal y la protuberancia para la micción normal. Las aferentes de la vejiga son esenciales para la activación del centro sacro, que luego causa la contracción del detrusor, la apertura del cuello vesical y la relajación esfintérica. La materia gris del periacueducto (PAG) en la parte rostral del tallo encefálico es el centro de integración de las señales de vejiga, corteza cerebral e hipotálamo. El PMC, mediante su conexión con el centro sacro, puede enviar impulsos de estimulación o inhibición para regular el reflejo miccional (Tai, *et al.*, 2009). La estimulación eléctrica o química de las neuronas en el PMC medial genera contracción del detrusor y relajación del esfínter externo. La disrupción del control pontino, como en la lesión de la médula espinal superior, lleva a la contracción del detrusor sin relajación esfintérica (disinergia detrusor-esfínter).

En trastornos patológicos que afectan la uretra (como uretritis o prostatitis) o la vejiga (como cistitis o hipertrofia obstructiva), la sobreactividad del detrusor puede ocurrir por la facilitación del reflejo miccional (figura 28.1).

La función de almacenamiento

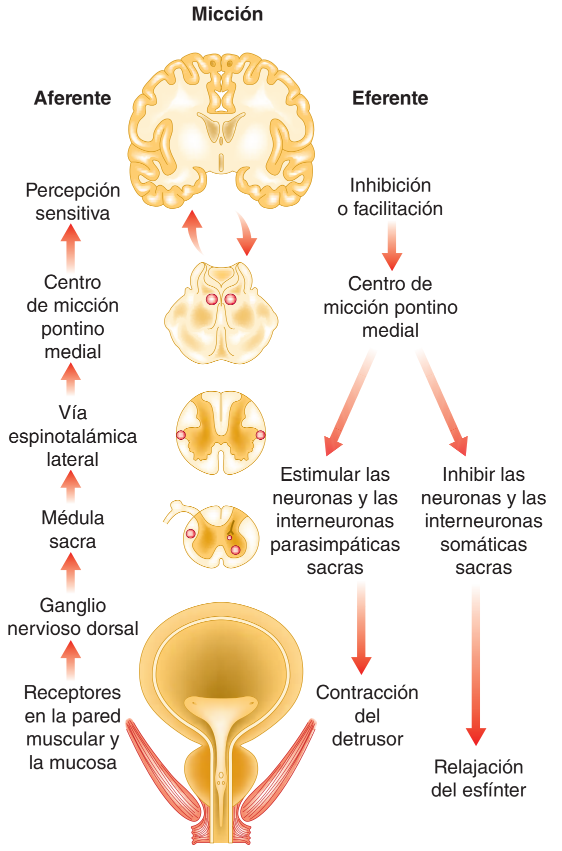
El esfínter externo es importante en el almacenamiento de orina. Las señales aferentes de los nervios pélvicos y pudendos activan el PMC sacro y lateral; eso mejora la contracción esfintérica mientras suprime el impulso parasimpático al detrusor. El endurecimiento voluntario del esfínter también puede inhibir la urgencia de orinar. Además, la activación de los nervios simpáticos aumenta la resistencia uretral y facilita el almacenamiento en la vejiga (figura 28.2).

Control cerebral (suprapontino)

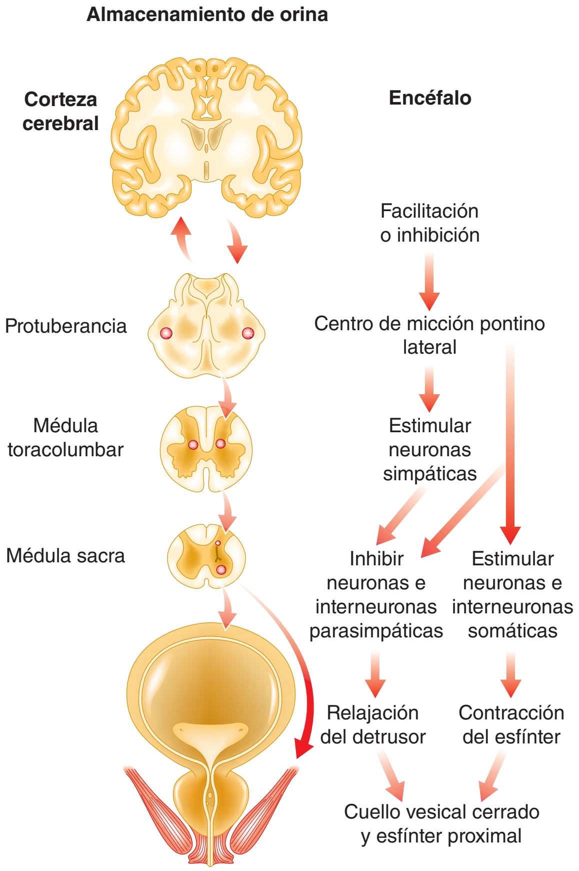
Aunque la micción y el almacenamiento de orina son las funciones principales del sistema nervioso autónomo, se encuentran bajo control voluntario de los centros cerebrales suprapontinos, de modo que otros grupos de músculos (brazo, pierna, mano, bulbocavernoso) pueden integrarse para ayudar en la micción en el tiempo y lugar apropiados. Se sabe que las lesiones cerebrales (tumor, enfermedad de Parkinson, accidente vascular) afectan la percepción de la vejiga y producen disfunción miccional.

Neurotransmisores y receptores

En la inervación parasimpática, los receptores de acetilcolina y nicotínicos median la transmisión pre a posganglionar, mientras que los receptores de acetilcolina y muscarínicos


Micción
Aferente
Eferente
Percepción sensitiva
Inhibición o facilitación
Centro de micción pontino medial
Centro de micción pontino medial
Vía espinotalámica lateral
Estimular las neuronas y las interneuronas parasimpáticas sacras
Inhibir las neuronas y las interneuronas somáticas sacras
Médula sacra
Ganglio nervioso dorsal
Receptores en la pared muscular y la mucosa
Contracción del detrusor
Relajación del esfínter

▲ **Figura 28.1.** Vías aferente y eferente y centros del sistema nervioso central que intervienen en la micción.


Almacenamiento de orina
Corteza cerebral
Encéfalo
Facilitación o inhibición
Protuberancia
Centro de micción pontino lateral
Médula toracolumbar
Estimular neuronas simpáticas
Médula sacra
Inhibir neuronas e interneuronas parasimpáticas
Estimular neuronas e interneuronas somáticas
Relajación del detrusor
Contracción del esfínter
Cuello vesical cerrado y esfínter proximal

▲ **Figura 28.2.** Vías y centros del sistema nervioso central que intervienen en el almacenamiento de la orina.

M_3 median la transmisión neurona posganglionar-músculo liso. En algunas especies se libera trifosfato de adenosina (ATP) con acetilcolina y éste actúa sobre los purinorreceptores (P_2) en las células de músculo liso. En nervios simpáticos, la noradrenalina puede actuar sobre los adrenorreceptores beta-3 para que relajen el detrusor o los receptores alfa-1 para que contraigan el cuello vesical y el esfínter externo (Birder, *et al.*, 2010).

Además, muchos neuropéptidos, que suelen colocalizarse con los transmisores clásicos, también se encuentran en las vías genitourinarias. El neuropéptido Y, la encefalina y el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) se encuentran en neuronas colinérgicas posganglionares, mientras el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), el VIP, la sustancia P, la colecistocinina y las encefalinas se distribuyen en las fibras aferentes viscerales sacras. Se considera que estos péptidos intervienen en la modulación de neurotransmisiones eferentes y aferentes.

Consúltese el capítulo 27 ("Neurofisiología y farmacología de las vías urinarias inferiores") para conocer un análisis más detallado de la neurofisiología.

ESTUDIOS URODINÁMICOS (CONSÚLTESE TAMBIÉN EL CAPÍTULO 27)

▶ Micción

Son técnicas usadas para obtener registros gráficos de la actividad de la vejiga urinaria, el esfínter uretral y la musculatura pélvica. El método actual incluye el uso de agua para transferir presión a un transductor albergado cerca de un polígrafo o el uso de una sonda con punta de transductor para transferir registros de presión de manera directa a un polígrafo. Los registros de presión pueden complementarse con la electromiografía de la musculatura perineal, ecografía o radiografía (figura 28.3).

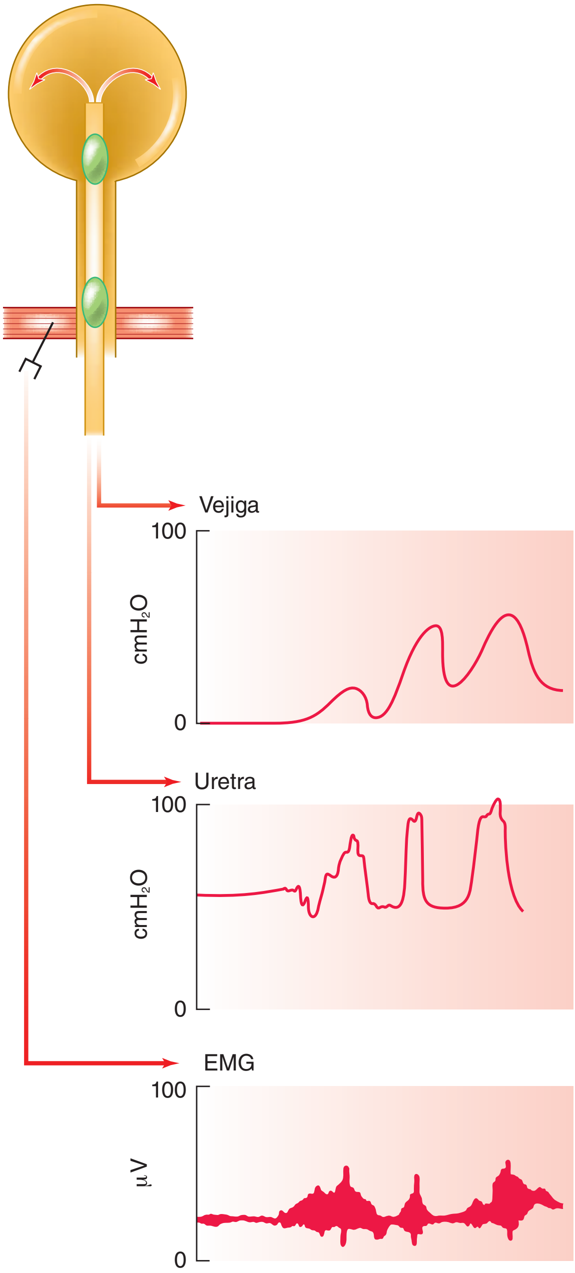


Figura 28.3. Registro simultáneo de presión vesical y uretral, además del registro electromiográfico del esfínter externo. Obsérvese la respuesta disinérgica. Con la contracción de la vejiga, hay mayor actividad en el esfínter externo y el piso pélvico, de acuerdo con lo registrado mediante la graficación de la presión intrauretral y el electromiograma.

Uroflujometría

Es el estudio del flujo o chorro de orina de la uretra. Esta prueba se realiza mejor por separado de todas las demás y, siempre que sea posible, como un procedimiento de detección y vigilancia estándar en el consultorio. La velocidad de flujo normal máxima para hombres es de 20 a 25 ml/s y para mujeres de 20 a 30 ml/s. Velocidades menores sugieren obstrucción en la salida o un detrusor débil; velocidades más elevadas sugieren espasticidad de la vejiga o uso excesivo de músculos abdominales para ayudar a la micción. El patrón de velocidad de flujo intermitente suele reflejar espasticidad del esfínter o tensión para superar la resistencia en la uretra o la próstata.

Cistometría

Es la evaluación urodinámica de la función de almacenamiento de la vejiga. Es una prueba más informativa cuando se combina con estudios del esfínter uretral externo y el piso pélvico.

La capacidad normal de la vejiga es de 400 a 500 ml. La presión de la vejiga durante el llenado permanece baja hasta el momento de la micción. El primer deseo de orinar suele sentirse cuando el volumen alcanza 150 a 250 ml, pero la presión de llenado del detrusor debe permanecer sin cambio hasta que haya sensación definida de llenado de 350 a 450 ml (la verdadera capacidad de la vejiga). Las contracciones del detrusor antes de este punto se consideran anormales. Las presiones de micción normales en la vejiga no deben ser mayores de 30 cm de presión de agua. Con la micción normal, no debe quedar orina residual, y la micción debe completarse sin esfuerzo.

Registros de la presión uretral

La micción normal requiere la acción sinérgica de la vejiga (contracción) y la uretra (relajación). Presiones elevadas de la vejiga durante la micción reflejan resistencia anormal en la salida uretral. La mayor resistencia a la salida puede deberse a hipertrofia prostática, estenosis uretral, contractura del cuello vesical o espasmo del esfínter uretral externo. La baja resistencia en la salida uretral suele reflejar función comprometida del mecanismo del esfínter. El registro de presiones uretrales con la vejiga en descanso y durante la contracción ayuda a determinar la presencia de trastornos funcionales o anatómicos.

Electromiografía

Con este estudio, la actividad de los músculos estriados uretrales puede vigilarse sin obstruir la luz uretral. En la uretra normal, la actividad aumenta un poco a medida que la vejiga se llena y cae de manera precipitada justo antes de la micción. La denervación produce disminución general de la actividad, además de posibles denervaciones. El aumento general en la actividad refleja un estado de hiperreflexia. La técnica proporciona una evaluación sensitiva de comportamiento del músculo uretral y pélvico. Las desventajas de la técnica son dependencia de la posición de la aguja y tendencia a registrar artefactos.

FUNCIÓN VESICAL ANORMAL

CLASIFICACIÓN DE LA VEJIGA NEUROPÁTICA

La clasificación tradicional estaba de acuerdo con el déficit neurológico. Por tanto, los conceptos motor, espástico, motoneurona superior, refléxico y no inhibido se usan para describir la disfunción encontrada con lesión arriba del centro de micción de la médula espinal. El sistema de clasificación recomendado por el comité de estandarización de la International Continence Society incluye descripción de la actividad de la vejiga (normal, sobreactiva, arrefléxica, alterada), la elasticidad de la vejiga (normal, reducida, aumentada), actividad del esfínter suave (sinérgica, disinérgica), actividad del esfínter estriado (sinérgica, disinérgica, tono fijo) y sensación (normal, ausente, alterada) (Abrams, *et al.*, 2002).

Las descripciones de la disfunción neuromuscular de las vías urinarias superiores deben individualizarse, porque no hay dos lesiones neurales (sin importar su similitud) que produzcan el mismo tipo de disfunción.

1. Vejiga neuropática por lesiones arriba del centro de micción sacro. La mayoría de las lesiones arriba del nivel de la médula donde se localiza el centro de la micción causan sobreactividad vesical. Los arcos reflejos sacros permanecen intactos, pero la pérdida de inhibición de centros más elevados produce comportamiento sobreactivo de vejiga y esfínter en el nivel segmentario. El grado de espasticidad varía entre la vejiga y el esfínter, de una lesión a otra y de un paciente a otro con lesiones similares.

Lesiones comunes encontradas arriba del tallo encefálico que afectan la micción incluyen demencia, accidentes vasculares, esclerosis múltiple, tumores y trastornos inflamatorios como encefalitis o meningitis. Estas lesiones pueden producir un amplio rango de cambios funcionales, como tenesmo vesical precipitado, polaquiuria, orina residual, retención de orina, infecciones recurrentes de las vías urinarias e incontinencia marcada. Los síntomas van de leves a incapacitantes. Resulta obvio que la incontinencia es muy problemática. Si la lesión es arriba del PMC, por lo general no ocurre disinergia detrusor-esfínter estriado. Sin embargo, puede ocurrir fuga porque no puede sentirse la necesidad de orinar o porque el esfínter se relaja más y ya no puede mostrar micción espontánea. Entre las lesiones de la cápsula interna se incluyen accidentes vasculares y enfermedad de Parkinson. Se encuentran trastornos espásticos y semiflácidos con estas lesiones.

La lesión de la médula espinal puede ser resultado de traumatismo, disco intervertebral herniado, lesiones vasculares, esclerosis múltiple, tumor, siringomielia o mielitis, o puede ser iatrogénica. Las lesiones traumáticas de la médula espinal son de la mayor preocupación clínica. Las lesiones parciales o completas pueden causar disfunción genitourinaria de igual intensidad. La disinergia de espasticidad del esfínter y micción puede llevar a hipertrofia del detrusor, presiones elevadas de micción, reflujo ureteral u obstrucción ureteral. Con el tiempo, la función renal puede verse comprometida. Si la infección se combina con presión en la parte posterior del riñón, la pérdida de la función renal puede ser muy rápida.

Las lesiones de la médula espinal en los niveles torácicos (arriba de T6) y cervicales elevados suelen relacionarse con: 1) disinergia detrusor-esfínter (tanto liso como estriado) y 2) disreflexia autónoma. Ya que las lesiones ocurren arriba del flujo de salida simpático de la médula, pueden desencadenarse fluctuaciones en presión arterial hipertensa, bradicardia y sudoración mediante la inserción de una sonda, sobredistensión leve de la vejiga con llenado, o micción disinérgica (consúltese más adelante). Cuando una lesión completa está cerca de los niveles del flujo de salida simpático, el paciente puede desarrollar sobreactividad vesical sin sensación, o sinergia del esfínter liso pero disinergia del esfínter estriado.

En resumen, la vejiga neuropática sobreactiva se distingue por: 1) capacidad reducida; 2) contracciones involuntarias del detrusor; 3) presiones elevadas de vaciado intravesical; 4) hipertrofia marcada de la pared vesical; 5) espasticidad del músculo estriado pélvico, y 6) disreflexia autónoma en lesiones cervicales de la médula.

2. Vejiga neuropática por lesiones en el centro de micción sacro, o debajo de él

▶ Lesión del núcleo motor del detrusor

La causa más común de vejiga neuropática flácida es lesión a la médula espinal en el centro de micción, S2 a 4. Otras causas de daño a las células del asta anterior son infección por virus de la poliomielitis o herpes zóster, y factores iatrogénicos como radiación o cirugía. Los discos herniados pueden lesionar el centro de micción, pero suelen afectar a la cola de caballo o las raíces del nervio sacro. Aquí también pueden agruparse mielodisplasias, pero el mecanismo es en realidad una falla en el desarrollo o la organización de las células del asta anterior. Las lesiones de la médula en esta región a menudo son incompletas, y el resultado suele ser una mezcla de comportamiento espástico con contractilidad muscular debilitada. Puede ocurrir trabeculación débil de la vejiga. El tono del esfínter externo y el músculo perineal es reducido. La incontinencia urinaria no suele ocurrir en estos casos, por el aumento compensatorio en el almacenamiento de la vejiga. La presión de la vejiga es baja y se necesita poca resistencia a la salida para proporcionar continencia. La evacuación de la vejiga puede lograrse mediante tensión, pero con éxito variable.

▶ Lesión de las vías de retroalimentación aferentes

La vejiga neuropática flácida también se debe a diversas neuropatías, como diabetes, tabes dorsal, anemia perniciosa y lesiones posteriores de la médula espinal. Aquí, el mecanismo no es una lesión del núcleo motor detrusor sino una pérdida de información sensitiva al núcleo del detrusor o un cambio en el comportamiento motor debido a una pérdida de neurotransmisión en el asta dorsal de la médula. El resultado final es el mismo: pérdida de percepción del llenado de la vejiga que permite el estiramiento excesivo del detrusor. La atonía del detrusor produce contractilidad débil e ineficiente. La capacidad aumenta y la orina residual es significativa.

En resumen, la vejiga neuropática flácida está tipificada por: 1) gran capacidad; 2) falta de contracciones voluntarias del detrusor; 3) baja presión intravesical; 4) trabeculación leve (hipertrofia) de la pared vesical, y 5) menor tono del esfínter externo.

Lesión que causa mala distensibilidad del detrusor

Otra causa de vejiga neuropática atónica es lesión del nervio periférico. Esta categoría incluye lesiones causadas por procedimientos quirúrgicos radicales, como resección anterior baja del colon o histerectomía radical. La alteración en la inervación del detrusor y los esfínteres liso y estriado crean resistencia al flujo de salida y micción incompleta. El resultado final es una vejiga que almacena mal por la incapacidad de acomodarse al llenado.

La radioterapia puede producir denervación del detrusor o los esfínteres. Con más frecuencia daña el detrusor, lo que produce fibrosis y pérdida de distensibilidad. Otras causas inflamatorias de lesión al detrusor incluyen infección crónica, cistitis intersticial y carcinoma *in situ*. Estas lesiones producen una pared vesical fibrótica con mala distensibilidad.

Lesión selectiva del esfínter externo

La fractura pélvica a menudo daña los nervios del esfínter externo. La denervación selectiva del músculo externo del esfínter, con incontinencia, puede producirse si el cuello vesical no es lo bastante competente. La cirugía radical en el perineo puede afectar la inervación sensitiva pero no motora del esfínter externo.

CHOQUE MEDULAR Y RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN VESICAL DESPUÉS DE LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

En el lapso que sigue de manera inmediata a lesión considerable de la médula espinal o el cono medular, sin importar el nivel, hay una etapa de parálisis fláccida, con entumecimiento debajo del nivel de la lesión. El músculo liso del detrusor y el recto se ve afectado. El resultado es sobrellenado del detrusor al punto de incontinencia por sobreflujo y retención rectal.

El choque espinal puede durar de unas semanas a seis meses (por lo general, de dos a tres meses). La respuesta refleja en el músculo estriado suele estar presente a partir del momento de la lesión, pero está suprimida. Con el tiempo, la capacidad de estimulación refleja del músculo estriado progresa hasta que se alcanza un estado espástico. El músculo liso tarda mucho más en desarrollar esta actividad hiperrefléxica. Por tanto, la retención urinaria es la regla en los primeros meses después de la lesión.

Los estudios urodinámicos están indicados de manera periódica para vigilar el regreso progresivo del comportamiento reflejo. En las etapas iniciales de la recuperación pueden encontrarse unas cuantas contracciones débiles de la vejiga. Más adelante, en lesiones por arriba del centro de micción, se encuentra actividad refleja más significativa. El almacenamiento de baja presión puede administrarse mediante sondaje intermitente. El almacenamiento de alta presión debe atenderse en una etapa temprana para evitar problemas con las vías urinarias superiores.

Una prueba apenas usada pero valiosa es la instilación de agua helada. Una contracción fuerte del detrusor como respuesta al llenado con solución salina fría (3.3°C [38°F]) es una de las primeras indicaciones de la actividad refleja del detrusor. Esta prueba es valiosa para diferenciar las lesiones neuromotoras inferiores en una etapa temprana de la fase de recuperación.

La actividad de la vejiga después de la fase de choque medular depende del sitio de la lesión y la extensión de la lesión neural. Con lesiones en las motoneuronas superiores (suprasegmentarias), hay evidencia obvia de espasticidad hacia el final de la fase de choque medular (p. ej., espasmos espontáneos en las extremidades, filtración espontánea de orina o heces y, tal vez, el regreso de cierta sensación). En este momento puede hacerse un plan de tratamiento. Unos cuantos pacientes conservan la capacidad de vaciar la vejiga de manera refleja empleando técnicas de activación (es decir, al golpear o rascar la piel sobre el pubis o los órganos genitales externos). Con más frecuencia, la sobreactividad del detrusor debe suprimirse mediante medicación anticolinérgica para evitar incontinencia. La evacuación de orina puede entonces lograrse mediante sondaje intermitente. Aunque las lesiones incompletas son más adecuadas para este método que las completas, 70% de las lesiones completas pueden tratarse en última instancia mediante el uso de este programa. A los pacientes a quienes no puede tratárseles de esta manera, puede evaluárseles mediante esfinterotomía, rizotomía dorsal, derivación, aumento o un procedimiento de marcapasos vesical.

En casos de lesiones neuromotoras inferiores, es difícil distinguir el choque medular del resultado final de la lesión. La actividad espontánea del detrusor no puede discernirse con la evaluación urodinámica. Si se permite que la vejiga se llene, ocurre incontinencia por sobreflujo. Los reflejos del músculo estriado se suprimen o están ausentes. Es posible vaciar la vejiga de manera parcial mediante la maniobra de Credé (al empujar con la mano el abdomen arriba de la sínfisis púbica) o, de preferencia, mediante sondaje intermitente.

Diagnóstico de vejiga neurogénica

El diagnóstico de trastorno de vejiga neuropática depende de la obtención completa de antecedentes y de la exploración física (y también neurológica), además del uso de estudios radiológicos (cistouretrografía de micción, urografía excretora, tomografía computarizada y resonancia magnética nuclear cuando sea necesaria); estudios urológicos (cistoscopia, ecografía); estudios urodinámicos (cistometría, registros de la presión uretral, uroflujometría), y estudios neurológicos (electromiografía, potenciales provocados). Es necesario revaluar los casos a medida que la recuperación progresa.

1. Vejiga neurogénica (espástica, hiperrefleja). La vejiga sobreactiva se debe a daño neural extenso arriba de la médula sacra pero debajo del PMC. La vejiga funciona sobre el nivel de los reflejos segmentarios medulares, sin regulación eficiente de centros encefálicos más elevados.

Datos clínicos

A. Síntomas

La gravedad de los síntomas depende del sitio y la extensión del daño, además de la duración de la lesión. Los síntomas son micción involuntaria, que suele ser frecuente, espontánea, escasa y activada por espasmos de las extremidades inferiores. Se carece de una verdadera sensación de llenado, aunque es posible percibir sensaciones vagas en la parte inferior del abdomen a causa de estiramiento del peritoneo suprayacente. Los principales síntomas no urológicos son parálisis espástica y déficit sensitivos objetivos.

B. Signos

Una exploración neurológica completa es lo más importante. Resulta necesario establecer el nivel sensitivo de la lesión, seguido por la evaluación de los reflejos anales, bulbocavernosos, de la rodilla, del tobillo y del dedo gordo. El grado de hiperreflexia de estos elementos se encuentra en una escala de 1 a 4. El tono del músculo elevador y el tono anal deben medirse por separado, también en una escala de 1 a 4. El volumen de la vejiga en lesiones establecidas suele ser < 300 ml (con cierta frecuencia, < 150 ml) y no puede detectarse percusión abdominal. La ecografía es un medio útil y rápido para determinar la capacidad de la vejiga. La micción puede activarse mediante la estimulación de la piel de abdomen, muslo o genitales externos, a menudo con espasmo de las extremidades inferiores.

Con lesiones torácicas altas y cervicales, la distensión de la vejiga (por una sonda insertada o durante cistometría o cistoscopia) puede desencadenar una serie de respuestas, incluida hipertensión, bradicardia, cefalea, piloerección y sudoración (disreflexia autónoma). Si se inserta una sonda y se le deja para drenado abierto, suele revertirse la disreflexia.

C. Datos de laboratorio

Casi todos los pacientes experimentan una o más infecciones de las vías urinarias durante la fase de recuperación del choque medular. Esto se debe a la necesidad de drenado con sonda, ya sea intermitente o continuo. La estasis urinaria, la inmovilización prolongada y las infecciones de vías urinarias pueden predisponer a formación de cálculos. La función renal puede ser normal o estar alterada, dependiendo de la eficacia del tratamiento y la ausencia de complicaciones (hidronefrosis, pielonefritis, cálculos urinarios). Los eritrocitos (glóbulos rojos) en la orina pueden reflejar diversas anormalidades. Se produce uremia si las complicaciones no se atienden de manera apropiada, y no se vigila al paciente a intervalos regulares.

D. Datos radiográficos

La urografía intravenosa periódica y las cistografías retrógradas son esenciales porque las complicaciones son comunes. Una vejiga trabeculada de pequeña capacidad es típica de este tipo de disfunción neuropática. Es posible que el cuello vesical esté dilatado y que los riñones muestren evidencia de cicatrización pielonefrítica, hidronefrosis o litiasis. Los uréteres pueden estar dilatados a causa de obstrucción o reflujo. Una radiografía de micción puede detectar una zona estrecha, creada por el esfínter espástico, o identificar un segmento estenosado de la uretra. La resonancia magnética nuclear, sobre todo la vista sagital, ofrece delineación clara del cuello vesical y la uretra posterior, si se sospecha patología.

E. Exploración instrumental

La cistouretroscopia ayuda a evaluar la integridad de la uretra e identificar sitios de estenosis. La vejiga muestra grados variados de trabeculación, en ocasiones con divertículos. Es posible evaluar capacidad vesical, cálculos, competencia de los orificios ureterales, cambios secundarios a infección crónica o sondas permanentes, además de la integridad del cuello vesical y el esfínter uretral externo. Cuando está indicada, la ureteroscopia también puede emplearse para inspeccionar el uréter y la pelvis renal.

F. Estudios urodinámicos

El registro combinado de actividad de la vejiga y el esfínter uretral durante el llenado revela una vejiga de bajo volumen con disinergia espástica del esfínter externo (figura 28.4). Las presiones de micción altas en la vejiga son comunes. El reflujo o la obstrucción ureteral es más probable si las presiones de micción exceden 40 cm de agua. Una presión en reposo elevada se observa en el esfínter externo del perfil de presión uretral, y el comportamiento lábil espástico se percibe durante el llenado y el vaciado. Varias auras reemplazan la verdadera sensación de llenado de la vejiga, como sudoración, incomodidad abdominal vaga y espasmo de las extremidades inferiores. El desplazamiento de una sonda en la uretra puede desencadenar la contracción del detrusor y la micción.

2. Disfunción espástica neuromuscular. Las lesiones incompletas de la corteza cerebral, los conductos piramidales o la médula espinal pueden debilitar, pero no abolir, la restricción cerebral. El paciente puede tener polaquiuria y nicturia o incontinencia urinaria por tenesmo vesical o micción. Entre las causas comunes se incluyen tumores encefálicos, enferme-

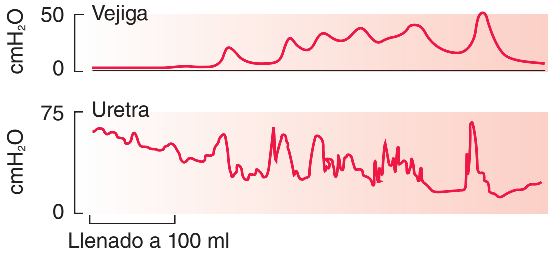


Figura 28.4. Lesión de la médula espinal en T12. Registro simultáneo de la presión intravesical y uretral con llenado de la vejiga. Obsérvese el aumento en la presión intravesical relacionado con actividad inestable del esfínter externo, como se refleja en la graficación de la presión uretral.

dad de Parkinson, esclerosis múltiple, demencias, accidente cerebrovascular, discos prolapsados o lesión medular parcial.

En muchos casos, la causa es poco clara. El comportamiento hiperrefléxico suele estar relacionado con una anormalidad periférica (como prostatitis, hipertrofia prostática benigna, uretritis) o seguir a cirugía pélvica (colporrafia anterior, resección de tumor anteroposterior). Los síntomas suelen relacionarse con factores psicológicos.

Datos clínicos

A. Síntomas

Polaquiuria, nicturia y tenesmo vesical son los principales síntomas. Dificultad para iniciar, intermitencia, doble micción y orina residual también son comunes. La incontinencia puede variar de goteo previo o posterior a vaciado completo que el paciente no reconoce o no puede inhibir una vez iniciado.

B. Signos

El grado de disfunción miccional no tiene paralelo con déficits neurológicos. Ligeras discapacidades físicas pueden relacionarse con perturbaciones notorias en la función vesical, y lo inverso también es cierto. Sin embargo, siempre es importante revisar las extremidades inferiores y los reflejos perineales en busca de evidencia de hiperreflexia. Los déficit sensitivos o motores también pueden detectarse en los segmentos lumbares o sacros.

C. Datos radiográficos

En las etapas iniciales, el cambio evidente en las radiografías es mínimo o está ausente. El volumen bajo de la vejiga y la trabeculación vesical leve suelen ser evidentes.

D. Exploración instrumental

La cistoscopia y uretroscopia suelen ser poco notables. Pueden mostrarse irritabilidad y capacidad disminuida débiles del detrusor y el esfínter.

E. Estudios urodinámicos

Los patrones de comportamiento del esfínter y la vejiga son similares a los del grupo anterior, pero en una escala más leve. La sobreactividad del detrusor, evidente en el aspecto urodinámico, tal vez no esté relacionada con el mismo patrón de síntomas en la clínica. En ocasiones, el paciente percibe un sentido de urgencia y la necesidad de orinar. Sin embargo, esas sensaciones tal vez no estén presentes, y la persona puede quejarse de fuga ocasional como principal inconveniencia. Los cambios morfológicos en la vejiga son ligeros, y las modificaciones en las vías urinarias superiores ocurren muy pocas veces, y son tardías por las presiones inferiores en la vejiga.

3. Vejiga neurogénica arrefléxica (flácida, atónica). La lesión directa de la inervación periférica de la vejiga o los segmentos medulares sacros S2 a 4 produce parálisis flácida de la vejiga urinaria. De manera característica, la capacidad es grande, la presión intravesical es baja y las contracciones involuntarias están ausentes. Ya que el músculo liso está activo en sentido intrínseco, pueden verse finas trabeculaciones de la vejiga. Causas comunes de este tipo de comportamiento vesical son traumatismo, tumores, tabes dorsal y anomalías congénitas (como espina bífida, meningomielocele).

Datos clínicos

A. Síntomas

El paciente experimenta parálisis flácida y pérdida de sensación que afecta los músculos y dermatomas debajo del nivel de la lesión. El principal síntoma urinario es retención con incontinencia por sobreflujo. Los varones pierden sus erecciones. Lo sorprendente es que, a pesar de la debilidad del esfínter estriado, ni la incontinencia intestinal ni la urinaria son factores importantes. Las presiones de almacenamiento dentro de la vejiga mantienen baja la resistencia de salida.

B. Signos

Los cambios neurológicos suelen ser neuromotores bajos. Los reflejos de las extremidades son hipoactivos o ausentes. La sensitividad está reducida o ausente. Es importante comprobar la sensación sobre el pene (S2) y la región perianal (S2 a 3) en busca de evidencia de una lesión combinada o parcial. El tono anal (S2) debe compararse con el del elevador (S3 a 4), una vez más en busca de evidencia de una lesión combinada.

De manera similar, la sensación sobre el exterior del pie (S2), la planta del pie (S2 a 3) y el dedo gordo (S3) deben compararse en busca de evidencia de lesión combinada. En ocasiones, los datos en la extremidad no tienen paralelo con los del perineo, y el patrón es sensación y tono ausentes en los pies pero tono o sensación parcial en el perineo. Esto resulta cierto en especial con pacientes que tienen espina bífida o meningomielocele.

C. Datos de laboratorio

El análisis de orina repetido a intervalos regulares no es menos importante en este grupo que en otros. La infección con leucocitos (glóbulos blancos) y bacterias puede ocurrir por la necesidad de sondaje vesical. El cambio renal avanzado es inusual, porque el almacenamiento de la vejiga está bajo presión baja, pero aún es posible la insuficiencia renal crónica secundaria a pielonefritis, hidronefrosis o formación de cálculos.

D. Datos radiográficos

Una radiografía simple del abdomen puede revelar fractura de la médula lumbar o espina bífida extensa. Es posible ver sombras de calcio compatibles con cálculos urinarios. La urografía intravenosa debe realizarse al principio para revisar si hay cálculos, hidronefrosis, cicatrización pielonefrítica u obstrucción ureteral secundaria a vejiga sobredistendida. Una cistografía puede detectar cambios morfológicos en el detrusor (suele tener una pared larga y lisa) y es posible que haya reflujo vesicoureteral. Revisiones completas de las vías urinarias superiores e inferiores pueden hacerse más adelante mediante ecografía.

E. Exploración instrumental

La cistoscopia y la uretroscopia realizadas algunos meses o semanas después de la lesión confirman la laxitud y arreflexia del esfínter y el piso pélvico. El cuello vesical suele tener forma de embudo y estar abierto, y la vejiga debe ser grande y con pared lisa. La integridad de los orificios ureterales debe ser normal. La trabeculación fina puede ser evidente. Los cálculos vesicales y la estenosis u obstrucción uretral pueden verse en casos a largo plazo.

F. Estudios urodinámicos

El perfil de presión uretral refleja tono bajo de los esfínteres liso y estriado. Las presiones de llenado de la vejiga son bajas, las contracciones del detrusor son débiles o ausentes; la micción se completa mediante tensión o con la maniobra de Credé, si acaso, y hay un volumen elevado de orina residual. La conciencia de llenado está muy reducida y suele deberse a estiramiento en el peritoneo o distensión abdominal.

G. Hipersensibilidad por denervación

Esta prueba se realiza de manera clásica al administrar cloruro de betanecol (15 mg por vía subcutánea). Se realiza una cistometrografía después de 20 minutos, y los resultados se comparan con los datos obtenidos antes de la administración del betanecol. Si los resultados son positivos, se observa elevación de la presión de llenado de más de 15 cm de agua, con desplazamiento a la izquierda en la curva de llenado. Si no se encuentra cambio en el llenado, es indicio de daño miogénico en el detrusor. La prueba de agua helada también revisa la hipersensibilidad del detrusor.

Betanecol no facilita la contracción del detrusor; sólo puede aumentar el tono en la pared del músculo, que a su vez puede desencadenar el reflejo de micción. La prueba no es una revisión de la integridad del reflejo de micción, pero muestra hipersensibilidad por denervación en vejigas flácidas y distingue este trastorno del daño miogénico.

La prueba no es aplicable en pacientes con capacidad reducida de la vejiga, menor distensibilidad (como aumento marcado en la presión de llenado del detrusor) o contracciones forzadas del detrusor.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE VEJIGA NEUROGÉNICA

El diagnóstico de vejiga neuropática suele resultar obvio a partir de la toma de antecedentes y la exploración física. La alteración neural se evidencia mediante actividad refleja sacra anormal y menor sensitividad perineal. Algunos trastornos con los que la vejiga neuropática pueden confundirse son cistitis, uretritis crónica, irritación vesical secundaria a perturbación psíquica, daño miogénico, cistitis intersticial, cistocele y obstrucción infravesical.

▶ Cistitis

La inflamación de la vejiga, no específica y tuberculosa, causa polaquiuria y tenesmo vesical, aun al punto de la incontinencia. No deben descartarse infecciones secundarias a orina residual causada por perturbación del comportamiento neuropático.

La urodinámica de la vejiga inflamada es similar a la de la vejiga neurogénica sobreactiva. Sin embargo, con inflamación, los síntomas desaparecen después de tratamiento definido con antibióticos, y el comportamiento urodinámico se revierte a lo normal. Si los síntomas persisten o las infecciones regresan varias veces, debe tomarse en consideración una anormalidad conductual neuropática (como esclerosis múltiple o incluso disinergia idiopática detrusor-esfínter).

▶ Uretritis crónica

Síntomas de polaquiuria, nicturia y ardor al orinar pueden deberse a inflamación crónica de la uretra, no siempre relacionada con infección. La urodinámica muestra una zona de esfínter uretral irritable con tendencias lábiles, espásticas. La causa es desconocida.

▶ Irritación vesical secundaria a perturbación psíquica

Los individuos ansiosos, tensos o con fijación psicológica patológica en el perineo pueden presentar una larga historia de brotes periódicos de polaquiuria o dolor perineal o pélvico. La imagen clínica y los datos urodinámicos son similares a los ya descritos para uretritis crónica. Sin embargo, si la ansiedad del paciente puede aliviarse, los síntomas suelen ceder. El problema subyacente es tensión muscular pélvica excesiva y comportamiento ineficaz del esfínter. Algunos síntomas pueden mejorar mediante terapia manual en los puntos de activación miofacial del piso pélvico (Weiss, 2001).

▶ Cistitis intersticial

La cistitis intersticial es una inflamación crónica de la vejiga mal comprendida (Hanno, *et al.*, 2011). El paciente típico es una mujer mayor de 40 años de edad, con síntomas de polaquiuria, nicturia, tenesmo vesical y dolor suprapúbico. Los síntomas son provocados por distensión vesical. La capacidad está limitada (a menudo < 100 ml en la mayoría de los pacientes sintomáticos y discapacitados). El análisis de orina es normal, y no hay orina residual. Los estudios urodinámicos muestran una vejiga hipertónica, con mala distensibilidad. La distensión de la vejiga con cistoscopia produce sangrado a causa de hemorragias petequiales y fisuración en la mucosa. El trastorno representa un proceso inflamatorio de etapa final de causa desconocida en el detrusor.

▶ Cistocele

La relajación del piso pélvico que sigue al parto puede causar polaquiuria, nicturia e incontinencia por tensión. Puede haber orina residual que predispone a infección. La pérdida de orina ocurre con el levantamiento de objetos, permanencia de pie o tos. La exploración pélvica suele revelar relajación de la pared vaginal anterior y descenso de la uretra y la vejiga cuando el paciente se esfuerza para orinar.

▶ Obstrucción de la salida vesical

Las estenosis uretrales, la hipertrofia prostática benigna o maligna y las válvulas uretrales congénitas pueden producir obstrucción significativa de la salida urinaria. Se desarrolla hipertrofia (trabeculación) del detrusor, y puede acumularse orina residual. La sobreactividad del detrusor suele encontrarse en esta etapa y se parece a la de la vejiga neurogénica sobreactiva.

Si ocurre descompensación, la pared vesical se vuelve atenuada y atónica, y la capacidad puede aumentar de manera marcada. Es posible que se desarrolle incontinencia por sobreflujo. El comportamiento de la vejiga es similar al de la neurogénica arrefléxica.

Si la dificultad no es neuropática, el tono del esfínter anal resulta normal y el reflejo bulbocavernoso está intacto. La sensibilidad periférica, la contracción muscular voluntaria y los reflejos de las extremidades también deben ser normales. La cistoscopia y la uretroscopia revelan la lesión local que causa obstrucción. Una vez que se alivia la obstrucción, mejora la función de la vejiga pero tal vez nunca regrese a la normalidad.

TRATAMIENTO DE LA VEJIGA NEUROPÁTICA

El tratamiento de cualquier forma de vejiga neuropática está guiado por la necesidad de restaurar la actividad a presión baja de la vejiga. Al hacerlo así, la función renal queda preservada, se restaura la continencia y la infección se controla con mayor rapidez. Puede desarrollarse evacuación refleja si la integridad del detrusor está protegida y pueden practicarse las técnicas de activación.

1. Choque medular. Después de lesión grave de la médula espinal, la vejiga se vuelve atónica. Durante la etapa de choque medular debe instituirse de inmediato y mantenerse algún tipo de drenaje de vejiga. La distensión crónica excesiva puede dañar el músculo liso del detrusor y limitar la recuperación funcional de la vejiga. Se ha comprobado que el sondaje intermitente mediante una técnica aséptica estricta es la mejor forma de tratamiento. Esto evita infección de vías urinarias, además de las complicaciones de una sonda permanente (estenosis uretral, absceso, erosiones, cálculos).

Si una sonda de Foley se vuelve necesaria, deben seguirse unos cuantos principios. La sonda no debe ser mayor de 16 F; de preferencia, debe estar hecha de silicón y tiene que fijarse al abdomen. La fijación de este utensilio a la pierna aplica tensión innecesaria a la unión penoscrotal y la uretra bulbosa (las curvas de la uretra), y eso puede llevar a la formación de estenosis. La sonda debe cambiarse mediante un procedimiento estéril cada dos a tres semanas.

Algunos urólogos abogan por el uso de la cistostomía suprapúbica, más que de una sonda uretral, para evitar los riesgos relacionados con sondas permanentes. Lo seguro es que cada vez que ocurran complicaciones relacionadas con la sonda, el médico no debe dudar en restablecer el drenaje por cistostomía.

La irrigación de la vejiga con soluciones antibióticas, el uso de antibióticos sistémicos o la cobertura de la punta del meato con cremas antibióticas no reducen de manera significativa el riesgo a largo plazo de infección vesical. Sin embargo, el mantenimiento del meato lubricado ayuda a evitar la formación de estenosis meatal.

A medida que la capacidad de estimulación del reflejo periférico regresa de manera gradual, debe realizarse la evaluación urodinámica. Es necesaria una cistografía para descartar reflujo. El estudio urodinámico debe repetirse cada tres meses, siempre y cuando la espasticidad esté mejorando, y luego cada año al revisar si hay complicaciones de las vías urinarias superiores.

Para controlar la infección, debe mantenerse la ingesta de líquidos de por lo menos dos a tres litros por día (100 a 200 ml/h), si es posible. Esto reduce la estasis y la concentración de calcio en la orina. El drenaje renal y ureteral mejora al mover al paciente con frecuencia, con ambulación en una silla de ruedas en cuanto sea posible, y aun al elevar la cabeza de la cama. Estas medidas mejoran el transporte ureteral de orina, reducen la estasis y minimizan el riesgo de infección.

2. Tipos específicos de vejiga neuropática. Una vez que se ha establecido el tratamiento de micción neuropática, sin importar la causa, deben darse los siguientes pasos para lograr la función óptima.

▶ Vejiga neurogénica sobreactiva

A. Paciente con capacidad vesical razonable

El objetivo es rehabilitar la vejiga a un estado funcional, que permita que pasen de dos a tres horas entre micciones y que el sujeto no sea incontinente durante este intervalo. La micción se inicia mediante técnicas de activación (golpear el abdomen en un lugar suprapúbico, tirar del pelo púbico, oprimir el pene o rascar la piel del abdomen inferior, los órganos genitales o los muslos). Los pacientes pueden realizar esto por sí mismos, a menos que padezcan cuadriplejia y carezcan de función de las extremidades superiores.

Algunos individuos en esta categoría pueden vaciar la vejiga por completo, pero son incontinentes por el desencadenamiento inconveniente del reflejo miccional. Se les puede ayudar mediante medicación anticolinérgica en dosis baja o mediante estimulación neural (Gulur y Drake, 2010).

B. Pacientes con capacidad vesical funcional demasiado reducida

Si la capacidad funcional de la vejiga es menor a 100 ml, la micción involuntaria puede ocurrir hasta cada 15 minutos. No puede lograrse el entrenamiento satisfactorio de la vejiga y deben tomarse medidas alternas. Por supuesto, primero tiene que determinarse si la capacidad reducida de la vejiga funcional no se debe a volumen de orina residual. Es posible administrar uno de los siguientes regímenes de tratamiento.

1. Una sonda permanente con o sin medicación anticolinérgica.
2. Una sonda con preservativo y una bolsa en la pierna en hombres, si los volúmenes de orina residual son pequeños

y el paciente no tiene presiones de vejiga arriba de 40 cm de agua en la evaluación urodinámica. Si se encuentra alguno de estos parámetros, se considera que las vías urinarias superiores están en riesgo de obstrucción o reflujo.

3. Realización de una esfinterotomía en hombres (Perkash, 2007). Es posible convertir la vejiga en un conducto urinario al eliminar por medio de cirugía toda la resistencia de salida. Esta opción debe usarse sólo cuando las otras han fallado, porque es irreversible. Los individuos sometidos a este procedimiento suelen tener menos secuelas importantes de una vejiga muy espástica (dilatación de las vías urinarias superiores, infecciones recurrentes de las vías urinarias o disreflexia autónoma marcada).
4. Conversión de la vejiga espástica en una vejiga flácida a través de rizotomía sacra. Es necesario el corte quirúrgico completo o la fulguración con calor percutáneo de las raíces de S3 y S4. La rizotomía química es poco confiable, porque la espasticidad suele regresar después de seis a nueve meses. Estos procedimientos pueden causar la pérdida de erecciones reflejas, y la decisión de realizarlas debe ponderarse de acuerdo con ello. Estos procedimientos pueden aliviar espasticidad, presiones intravesicales menores, aumento en el almacenamiento de la vejiga y reducción del riesgo de daño a las vías urinarias superiores. Entonces la vejiga se trataría como si fuese flácida (consúltese más adelante).
5. Neuroestimulación de las raíces nerviosas sacras, para lograr la evacuación de la vejiga (consúltese la siguiente sección).
6. Derivación urinaria para deterioro irreversible y progresivo de las vías urinarias superiores. Se dispone de diversos procedimientos, como conducto ileal estándar, ureterostomías cutáneas, transureteroureterostomía o depósito urinario sin reflujo (como las bolsas de Mainz y de Koch, o una de las varias derivaciones continentes diseñadas para proteger las vías urinarias superiores y los riñones).
7. En mujeres con vejiga espástica, no se tiene la opción de realizar una esfinterotomía. Si los métodos farmacológicos no tienen éxito, debe considerarse la conversión quirúrgica a un sistema flácido, de baja presión, o a una derivación urinaria.

C. Antagonista del receptor muscarínico

Por la naturaleza crónica de la vejiga neuropática, los pacientes no siempre desean tolerar los efectos secundarios del antagonista del receptor muscarínico. Es posible alternar varios fármacos en esta categoría, para reducir sus efectos secundarios. Estas sustancias también pueden ser útiles cuando se administran con relajantes de músculo estriado. Las dosis deben determinarse de manera individualizada. Los fármacos y las dosis de uso más común son los siguientes: cloruro de oxibutinina XL (10 mg una vez al día) y tolterodina LA (4 mg al día) u otros fármacos más recientes (consúltese el capítulo 30) (Andersson, 2010; Andersson, *et al.*, 2010). Tal vez estos fármacos no sean eficaces si la incontinencia es resultado de relajación desinhibida del esfínter o cambios en la distensibilidad de la pared vesical.

D. Instilación intravesical de medicamentos

Capsaicina y resiniferatoxina son neurotoxinas aferentes específicas de fibra C. Después de lesión de la médula espinal, los aferentes de fibra C proliferan en la mucosa vesical e intervienen en la hiperreflexia del detrusor. En pacientes con NDO a partir de lesión de la médula espinal o de esclerosis múltiple, capsaicina y resiniferatoxina mostraron mejor efecto que el placebo. Sin embargo, el panel de la 4th International Consultation on Incontinence considera que son de uso muy limitado en la sobreactividad del detrusor (Andersson, *et al.*, 2009). Por otra parte, la oxibutinina intravesical se ha usado con éxito en vejiga neurogénica (Lazarus, 2009).

E. Toxina A botulínica

En varios estudios se ha investigado la inyección de 100 a 300 unidades de toxina A botulínica en 30 a 40 sitios en la vejiga en adultos que tienen hiperreflexia del detrusor (Alvares, *et al.*, 2010; Datta, *et al.*, 2010; Smaldone, *et al.*, 2010). En la mayoría de los resultados publicados se concluye que la inyección intravesical de dicha sustancia produjo mejoría en los síntomas de vejiga sobreactiva refractaria a la medicación. Sin embargo, el riesgo de aumento de retención urinaria residual y sintomática después de la micción fue significativo. En varios estudios también se muestra el efecto de la inyección repetida y su efecto sostenido (Png y Toh, 2010). El panel de la 4th International Consultation on Incontinence recomienda su uso en casos que no son resistentes a antimuscarínicos (Andersson, *et al.*, 2009).

F. Neuroestimulación (marcapasos vesical)

La neuroprótesis se está volviendo una opción frecuente para tratar los trastornos de vejiga neuropática selectiva (Bosch y Groen, 1995; Burks, *et al.*, 2010). Se evalúa a los pacientes para usar un marcapasos vesical, sobre todo para vigilancia urodinámica de las respuestas de vejiga y esfínter a estimulación de prueba de varias raíces nerviosas sacras. Los bloqueos selectivos se preparan entonces a la derecha y la izquierda de los nervios pudendos. Si se produce la micción, se considera que los individuos son aptos para neuroprótesis. También se toman en cuenta otros factores, como la capacidad de almacenamiento del detrusor, competencia del esfínter, edad, función renal y estado neurológico y psicológico general.

Se implantan electrodos en las raíces del nervio motor (ventral) de los nervios sacros que producen la contracción del detrusor tras la estimulación (siempre S3, en ocasiones S4). Se dan los pasos para reducir la hiperreflexia del esfínter al dividir de manera selectiva el componente sensitivo (dorsal) de estas mismas raíces nerviosas sacras y ramas selectivas de los nervios pudendos. Los electrodos se conectan a un receptor subcutáneo que puede controlarse desde el exterior del cuerpo. La evacuación vesical o intestinal o la continencia pueden controlarse de manera selectiva mediante el transmisor externo (Brindley, 1995; Tanagho, *et al.*, 1989).

Los primeros dos objetivos son proteger las vías superiores y restaurar la continencia. Ambas metas pueden lograrse al combinar la neuroestimulación del esfínter con neurotomías sacras selectivas que producen aumento en la capacidad vesical y menor presión en la vejiga. Este método preserva la integridad del esfínter y evita la necesidad de otros fármacos. Otras opciones son la denervación completa de la vejiga o el aumento de la misma.

El tercer objetivo, la restauración de la evacuación controlada, elimina la necesidad de sondas y el riesgo de infección relacionado. Es la meta más difícil de alcanzar, y es necesario evaluar con cuidado si los pacientes son adecuados.

▶ Vejiga neurogénica arrefléxica

Si la lesión neurológica destruye por completo el centro de micción, no puede lograrse la micción voluntaria sin presión manual suprapúbica (maniobra de Credé). La evacuación de la vejiga puede completarse mediante tensión, usando los músculos abdominales y diafragmáticos para elevar las presiones intraabdominales. Lesiones parciales de la médula espinal inferior (T10 a 11) producen vejiga espástica y esfínter débil o espástico con debilidad. La incontinencia puede explicarse, entonces, por la contracción espontánea del detrusor.

A. Entrenamiento y cuidado de la vejiga

En la lesión neuromotora inferior parcial, debe intentarse la micción cada dos horas exactas, para evitar filtraciones vergonzosas. Esto ayuda a proteger la vejiga de distensión excesiva por acumulación de orina residual.

B. Sondaje intermitente

Cualquier paciente con capacidad vesical adecuada puede obtener beneficios del drenaje regular intermitente con sonda cada tres a seis horas (McGuire y Savastano, 1983). Esta técnica elimina la orina residual, ayuda a prevenir infección, evita incontinencia y protege contra daño a las vías urinarias superiores. Además, estimula la micción normal y los pacientes la aprenden y adaptan con facilidad. Es una solución bastante satisfactoria a los problemas de vejiga neuropática flácida. Se emplea una técnica limpia en lugar de la técnica inconveniente, costosa y estéril. Las infecciones de las vías urinarias son poco frecuentes; pero si ocurren, puede administrarse un antibiótico. Este método está contraindicado si hay reflujo ureteral, a menos que sea leve y que la vejiga se vacíe con frecuencia.

C. Cirugía

La resección transuretral está indicada para hipertrofia del cuello vesical o de la próstata, que pueden causar obstrucción de la salida vesical y retención de orina residual. También puede realizarse en algunos varones para debilitar la resistencia de salida de la vejiga y permitir la micción mediante la maniobra de Credé o tensión abdominal.

La incontinencia urinaria completa por incompetencia del esfínter puede tratarse con la implantación de un esfínter artificial (Chung y Cartmill, 2010; Kastler, *et al.*, 2010). Sin embargo, para alcanzar el éxito, la presión de la vejiga debe ser baja. El cuello de la vejiga y la reconstrucción uretral posterior también pueden considerarse opciones para aumentar la resistencia de salida (Churchill, *et al.*, 2010; Dave y Salle, 2008). La incontinencia en este grupo de pacientes puede tratarse con fármacos o neuroestimulación, si el problema se debe a espasticidad leve de la vejiga.

D. Fármacos parasimpatomiméticos

Los derivados estables de la acetilcolina son útiles, en ocasiones, para ayudar a la evacuación de la vejiga. Aunque *no* inician la contracción vesical ni tienen efecto en ella, proporcionan mayor tono de la vejiga. Pueden servir en el tratamiento sintomático de los tipos más leves de vejiga neuropática flácida. Es posible probar fármacos de manera empírica, pero la utilidad se mide mejor durante la evaluación urodinámica. Si la presión de llenado o el tono en reposo aumentan después de la administración de cloruro de betanecol, la evacuación de la vejiga mediante reflejos de activación o tensión debe ser más eficaz. Entonces el fármaco debe brindar ayuda clínica.

El cloruro de betanecol es el agente de elección. Se administra por vía oral (25 a 50 mg cada seis a ocho horas). En situaciones especiales (como estudio urodinámico o de inmediato después de la intervención) puede administrarse por vía subcutánea (5 a 10 mg cada seis a ocho horas).

▶ Vejiga neurogénica relacionada con espina bífida

La espina bífida es la formación incompleta del arco neural en varios niveles de la columna vertebral. El defecto se reconoce al nacer y se cierra de inmediato para prevenir infección. La cicatrización resultante puede atrapar y sujetar los nervios de la cola de caballo. Como el arco neural no logra cerrarse, hay falla en el desarrollo y la organización de las células del asta anterior. El resultado final es un tipo combinado de defecto neuropático. Casi dos tercios de los pacientes tienen vejiga espástica con debilidad en pies y dedos. Casi un tercio de los pacientes tienen vejiga flácida. A menudo, hay un grado mayor de flacidez en el piso pélvico que en el detrusor. Los objetivos del tratamiento son el control de la incontinencia y la preservación de la función renal.

A. Tratamiento conservador

El sondaje intermitente limpio es el mejor tratamiento. Puede enseñarse a los padres para que lo hagan al niño y, con el tiempo, éste pueda realizar esa función. La polaquiuria debe determinarse mediante la capacidad de almacenamiento de la vejiga y la ingesta de líquidos, por lo general cada tres a seis horas. Tal vez se necesite un anticolinérgico para mediar la espasticidad vesical y mejorar la función de almacenamiento, con el fin de controlar la incontinencia.

1. Síntomas leves. Si hay goteo ocasional o alguna orina residual asociada con falta de deseo de orinar, el paciente debe tratar de expulsar orina cada dos horas cuando esté despierto. La presión suprapúbica manual mejora la eficacia de la micción. Puede colocarse una sonda con preservativo externo o una pequeña almohadilla para proteger de las pérdidas de pequeños volúmenes de orina.

2. Síntomas más graves. Si la incontinencia urinaria está relacionada con orina residual o se encuentra reflujo ureteral, deben darse los pasos siguientes:

a) **Vejiga hipotónica.** Si se ha encontrado reflujo, el autosondaje intermitente cuatro a seis veces al día puede proteger las vías urinarias superiores de deterioro y de las consecuencias de la pielonefritis. La reimplantación ureteral puede considerarse para el reflujo bilateral, o una transureteroureterostomía para reflujo de un solo lado, si todas las demás consideraciones son favorables. El sondaje intermitente debe reinstituirse entonces.

b) **Vejiga hipertónica.** El problema con los pacientes en esta categoría resulta más delicado, porque la vejiga es espástica con capacidad reducida y el esfínter es hipotónico. Puede producirse goteo casi constante. La cistografía revela fuerte trabeculación de la vejiga, a menudo con reflujo e hidroureteronefrosis avanzada. Tiene que administrarse medicación anticolinérgica, y debe insertarse una sonda permanente por varios meses. Una vez que ha mejorado la dilatación de las vías urinarias superiores y que la vejiga ha retomado una forma más esférica, puede reinstituirse el sondaje intermitente. Con tiempo y cuidado, muchos de estos niños desarrollan un tipo más equilibrado de comportamiento vesical. La continencia puede obtenerse sin comprometer las vías urinarias superiores.

Casi ninguno de estos casos requiere derivación urinaria, si se da seguimiento cuidadoso y si los padres participan de manera activa en el cuidado.

B. Tratamiento quirúrgico

Si la vejiga es del tipo espástico con capacidad disminuida, hay varias opciones quirúrgicas, sin tomar en cuenta la derivación urinaria real. El bloqueo del nervio sacro durante la evaluación urodinámica ayuda a determinar si el corte de la raíz del nervio sacro sería benéfico. Esto ayuda en casos de vejiga espástica pero no de vejiga fibrótica y distensibilidad deficiente. El corte de los nervios S3 reduce las presiones intravesicales, mejora el almacenamiento y reduce el riesgo de reflujo u obstrucción de los uréteres.

En el caso de un paciente con vejiga un poco espástica y capacidad de almacenamiento razonable (> 200 ml), la incontinencia urinaria podría controlarse mediante electroestimulación del piso pélvico. Muchos de estos sujetos tienen nervios intactos al esfínter. Éstos pueden estimularse para mejorar el tono del esfínter e inhibir la micción. Si la vejiga tiene capacidad limitada con distensibilidad y contractilidad deficientes, el tratamiento de elección es la cistoplastia de aumento (Duel, *et al.*, 1998) seguida por autosondaje intermitente.

Si el paciente con reflujo tiene fiebre recurrente (equivalente a pielonefritis), a pesar de la presencia de una sonda permanente, o si la incontinencia no puede controlarse a causa de mala distensibilidad del detrusor, debe tomarse en cuenta la derivación urinaria. Los depósitos continentes sin reflujo ofrecen el resultado a largo plazo más favorable para la preservación de las vías urinarias superiores.

En individuos con vejiga neurogénica hiperrefléxica y disinergia del esfínter externo del detrusor causada por lesión completa de la médula espinal suprasacra, se ha realizado la anastomosis entre las raíces ventrales L5 y S2/3, o entre los nervios intercostales 11 y 12 y las raíces de S2 a S3, de modo que la micción puede controlarse mediante señales aferentes somáticas (Livshits, *et al.*, 2004; Xiao, *et al.*, 2003). Se han reportado grados variables de éxito.

3. Control de incontinencia urinaria. La mayoría de los hombres con vejigas espásticas dependen de la sonda con preservativo para protección contra filtrado y recolección práctica de orina. La única excepción son los pacientes que se predice que permanecerán secos entre sondajes. La sonda con preservativo se une al pene sin presión y tiene un conducto a una bolsa en la pierna. Los adhesivos no son irritantes y son de larga duración. Los problemas relacionados con el mantenimiento de estas sondas en su lugar están limitados a pacientes sin circuncisión o que tienen almohadillas de grasa suprapúbica grandes que acortan la longitud del tallo del pene. La circuncisión y la colocación de una prótesis peniana corrigen estas limitaciones.

En ocasiones, los pacientes prefieren la compresión uretral por medio de una pinza de Cunningham. Sin embargo, esto sólo protege contra filtración de baja presión, y si se aplica con demasiada fuerza, puede desarrollarse un divertículo uretral.

Existen otros tipos de dispositivos de recolección externos (urinal de McGuire y sonda de Texas), pero con los avances en los pegamentos adhesivos para sondas de preservativo y el uso de prótesis penianas, los otros métodos se están usando con menos frecuencia.

▶ Neuroestimulación

Se sigue realizando extensa investigación sobre métodos de restauración del control voluntario sobre las funciones de almacenamiento y evacuación de la vejiga. Se ha determinado la anatomía de los nervios sacro y pudendo, de modo que es posible la exposición quirúrgica de esos nervios y sus ramas. Puede colocarse un electrodo para la estimulación selectiva de la vejiga, el elevador y los esfínteres uretral o anal (Schmidt, 1986; Tanagho, *et al.*, 1989; Thompson, *et al.*, 2010). Existen varias posibilidades para la neuroestimulación o rizotomía, pero sólo unas cuantas son prácticas. La evaluación urodinámica de la función vesical después de un bloqueo nervioso o durante la neuroestimulación puede ayudar a determinar el valor terapéutico de estos tratamientos.

Pueden colocarse electrodos únicos o múltiples en nervios seleccionados y acoplados a un receptor subcutáneo (Brindley, 1995; Tanagho y Schmidt, 1988). Puede seleccionarse la función deseada (continencia o evacuación). Por lo general, se necesita uno o el otro en cualquier paciente. Cambia mucho en este método a medida que los avances tecnológicos se adaptan a la creciente comprensión de la fisiología vesical. También se ha visto un extraordinario éxito con la electroevacuación en casos muy selectos.

COMPLICACIONES DE LA VEJIGA NEUROGÉNICA

Las principales complicaciones de la vejiga neuropática son infección recurrente de las vías urinarias, hidronefrosis secundaria a reflujo ureteral u obstrucción, y formación de cálculos (Pickelsimer, *et al.*, 2010). Los principales factores que contribuyen a estas complicaciones son la presencia de orina residual, presiones intravesicales sostenidas elevadas e inmovilización, respectivamente.

La incontinencia en trastornos neuropáticos puede ser pasiva, como en lesiones flácidas cuando la resistencia de salida está comprometida, o puede ser resultado de contracciones del detrusor no inhibidas, como en lesiones espásticas.

Infección

Es casi inevitable con el estado de vejiga neuropática. Durante la etapa de choque medular que sigue a la lesión de la médula, la vejiga debe vaciarse mediante sondaje. En esta etapa, se recomienda el sondaje intermitente estéril, pero para propósitos prácticos o por conveniencia, una sonda de Foley suele dejarse de manera permanente. El drenaje crónico de sonda garantiza infección, a menos que se tomen medidas preventivas.

Las vías urinarias superiores suelen estar protegidas de la infección por la integridad de la unión ureterovesical. Si ésta se vuelve incompetente, la orina infectada regresa a los riñones. La descompensación de la unión ureterovesical se debe a las presiones intravesicales elevadas generadas por la vejiga espástica. Es más importante que estos casos se traten con un programa intenso de autosondaje y medicación anticolinérgica. No debe usarse la maniobra de Credé.

Varias complicaciones infecciosas pueden deberse a la presencia de una sonda de Foley permanente. Esto incluye cistitis y periuretritis por irritación mecánica. Puede seguir un absceso periuretral, con formación de una fístula a través de la ruptura final del absceso a través de la piel perineal. El drenaje también puede tener lugar a través de la uretra, y el resultado final es un divertículo uretral. La infección puede viajar hacia arriba en los conductos prostáticos (prostatitis) o las vesículas seminales (vesiculitis seminal) y a lo largo del conducto deferente en el epidídimo (epididimitis).

A. Tratamiento de pielonefritis

La infección renal episódica debe tratarse de manera intensa con antibióticos apropiados para prevenir la pérdida renal. Si es posible, deben eliminarse la fuente y la causa de infección.

B. Tratamiento de epididimitis

Este trastorno es una complicación de la micción disinérgica o de una sonda permanente. El tratamiento consta de antibióticos adecuados, descanso en cama y elevación escrotal. La sonda permanente debe retirarse o reemplazarse con una suprapúbica. El tratamiento preferido a largo plazo consiste en colocar al paciente en un programa de autosondaje intermitente. En raras ocasiones se necesita la ligación del conducto deferente.

Hidronefrosis

Dos mecanismos llevan a presión hacia atrás en el riñón. Al principio, el efecto de estiramiento trigonal secundario a orina residual y la hipertonicidad del detrusor se agravan por la evolución de la hipertrofia trigonal. Esa combinación provoca empuje anormal en la unión ureterovesical, con mayor resistencia al paso de la orina. Se produce una obstrucción “funcional” que lleva a dilatación ureteral progresiva y presión hacia atrás en el riñón. En esta etapa, el trastorno puede aliviarse mediante drenaje continuo o intermitente con sonda y uso de anticolinérgicos.

Una consecuencia demorada de hipertrofia trigonal y espasticidad del detrusor es el reflujo por descompensación de la unión ureterovesical. El factor causante es, al parecer, la combinación de presión intravesical elevada y trabeculación de la pared vesical. La mayor rigidez de la unión ureterovesical debilita su función, parecida a la de una válvula, lo que erosiona de manera lenta su capacidad para prevenir el reflujo de orina durante contracciones forzadas de la vejiga.

Cuando se detecta reflujo ureteral mediante cistografía, deben ajustarse de manera radical los métodos previos de cuidado de la vejiga. Una sonda permanente puede aliviar el problema de manera temporal. Sin embargo, si el reflujo persiste después de un periodo razonable de drenaje, debe tomarse en cuenta la cirugía antirreflujo. Además, son necesarias medidas para reducir la presión intravesical elevada (aumento de la vejiga, rizotomía sacra, resección transuretral de la salida de la vejiga o esfinterotomía). La hidronefrosis progresiva puede requerir nefrostomía. La derivación urinaria es un último recurso, que debe evitarse si se da seguimiento al paciente de manera regular.

Cálculos

Varios factores contribuyen a la formación de cálculos en la vejiga y los riñones. El descanso en cama y la inactividad causan desmineralización del esqueleto, movilización de calcio e hipercalciuria subsecuente. El decúbito dorsal y la ingesta inadecuada de líquidos contribuyen a estasis urinaria, tal vez con mayor concentración de calcio urinario. El sondaje de la vejiga neurogénica puede introducir bacterias. La infección subsecuente suele deberse a un organismo que desdobla urea, lo que causa que la orina se vuelva alcalina, con reducida solubilidad de calcio y fosfato.

A. Cálculos vesicales

Debido a que estos materiales suelen ser débiles, pueden aplastarse y eliminarse a través de una vaina de cistoscopia. En ocasiones, son grandes y necesitan eliminarse mediante cistotomía suprapúbica.

B. Cálculos ureterales

Casi todos los cálculos ureterales pueden retirarse mediante endoscopia, a través de métodos de recuperación anterógrada o retrógrada, o mediante litotricia de onda de choque extracorporal (ESWL).

C. Cálculos renales

En un paciente con vejiga neurogénica, estos objetos suelen ser resultado de infección. Si ésta no se trata, los cálculos se vuelven fuente de infección renal persistente y, con el tiempo, de pérdida renal. La mayoría de los cálculos de la pelvis renal pueden retirarse mediante procedimiento endoscópico percutáneo o ESWL. En ocasiones, un cálculo coraliforme puede requerir cirugía abierta.

Amiloidosis renal

La amiloidosis secundaria del riñón es una causa común de muerte en pacientes con vejiga neuropática. Es resultado de debilitamiento crónico en sujetos con úlceras difíciles por decúbito e infección mal controlada. Por fortuna, debido al mejor cuidado médico, este dato es poco común en la actualidad.

Disfunción sexual

Los hombres que han tenido lesiones traumáticas de la médula o la cola de caballo experimentan grados variables de disfunción sexual. Quienes tienen lesiones motoras superiores evolucionan bien, y la mayoría tienen capacidad eréctil reflexogénica. Las elevaciones peligrosas de la presión arterial pueden ocurrir con erecciones en individuos con lesiones torácicas altas o cervicales. Problemas de calidad de erección o detumescencia prematura se encuentran con todos los niveles de lesión. Los sujetos con lesiones motoras inferiores, como regla, son impotentes, a menos que la lesión sea incompleta. Hay un elevado grado de variabilidad en las capacidades sexuales de varones con todos los niveles de lesión medular. Por fortuna, la función sexual puede restaurarse mediante inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 orales, medicaciones transuretrales, dispositivo eréctil de vacío, inyección intracavernosa o prótesis peniana.

A menudo, los varones con lesión medular pierden la capacidad de eyacular, aun con la preservación de erecciones funcionales. Esto es resultado de la pérdida de coordinación entre reflejos que suelen regularse a través de los centros superiores. Los individuos pueden tener la capacidad de eyacular después de una erección, pero no logran desencadenar este evento sexual o no pueden dispararlo en la secuencia apropiada. Se han desarrollado técnicas que usan estimulación vibratoria del pene o eléctrica transrectal para completar la recolección de semen en pacientes con "infertilidad funcional".

Disreflexia autónoma

Es un comportamiento reflejo mediado por vía simpática y activado mediante retroalimentación aferente sacra a la médula espinal. Se ve en casos con lesiones medulares arriba del flujo simpático de la médula (Weaver, *et al.*, 2006). Como regla, ocurre en lesiones más bien espásticas arriba de T1 pero en ocasiones en lesiones de espasticidad leve o que llegan hasta T5. Entre los síntomas se incluyen elevaciones importantes en las presiones arteriales sistólica o diastólica (o ambas), presión de pulso aumentada, sudoración, bradicardia, cefalea y piloerección. Puede desencadenarse mediante actividad autónoma pélvica aferente (sobredistensión de intestino o vejiga, erección) o actividad somática aferente (eyaculación, espasmo de extremidades inferiores, inserción de una sonda, dilatación del esfínter uretral externo). La cefalea puede ser intensa y la hipertensión puede amenazar la vida. El tratamiento debe ser inmediato. El sondaje inmediato para vaciar la vejiga suele relacionarse con reducción de la presión arterial. Se ha mostrado que la nifedipina oral (20 mg) alivia este síndrome cuando se administra 30 minutos antes de la cistoscopia (Dykstra, *et al.*, 1987) o electroeyaculación (Steinberger, *et al.*, 1990). El efecto hemodinámico agudo puede tratarse con un fármaco parenteral para bloqueo ganglionar o bloqueadores alfa-adrenérgicos. Algunos han usado la esfinterotomía transuretral (Perkash, 2007) y la rizotomía periférica para prevenir la disreflexia autónoma recurrente.

PRONÓSTICO

La mayor amenaza para el paciente con vejiga neuropática es el daño renal progresivo (pielonefritis, calculosis e hidronefrosis). Los avances en el tratamiento de la vejiga neuropática, junto con el mejor seguimiento de pacientes a intervalos regulares, han mejorado de manera sustancial el resultado de supervivencia a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams P *et al.*: Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. Neurourol Urodyn 2010; 29(1): 213-240.

Abrams P *et al.*: The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology 2003; 61(1): 37-49.

Alvares RA *et al.*: Botulinum toxin A in the treatment of spinal cord injury patients with refractory neurogenic detrusor overactivity. Int Braz J Urol 2010; 36(6):732-737.

Andersson KE: Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: An update. Eur Urol 2010; 59(3):377-386.

Andersson KE *et al.*: Pharmacological treatment of overactive bladder: Report from the International Consultation on Incontinence. Curr Opin Urol 2009; 19(4):380-394.

Birder L *et al.*: Neural control of the lower urinary tract: Peripheral and spinal mechanisms. Neurourol Urodyn 2010; 29(1):128-139.

Bosch J, Groen J: Sacral (S3) segmental nerve stimulation as a treatment for urge incontinence in patients with detrusor instability: Results of chronic electrical stimulation using an implantable neural prosthesis. J Urol 1995; 154:504.

Brindley GS: The sacral anterior root stimulator as a means of managing the bladder in patients with spinal cord lesions. Baillieres Clin Neurol 1995; 4:1.

Burks FN *et al.*: Neuromodulation and the neurogenic bladder. Urol Clin North Am 2010; 37(4):559-565.

Chung E, Cartmill RA: 25-year experience in the outcome of artificial urinary sphincter in the treatment of female urinary incontinence. BJU Int 2010; 106(11):1664-1667.

Churchill BM *et al.*: Improved continence in patients with neurogenic sphincteric incompetence with combination tubularized posterior urethroplasty and fascial wrap: The lengthening, narrowing and tightening procedure. J Urol 2010; 184(4, Suppl):1763-1767.

Clemens JQ. Afferent neurourology: A novel paradigm. Neurourol Urodyn 2010; 29(Suppl 1):S29-S31.

Crowe R *et al.*: Adrenergic innervation of the striated muscle of the intrinsic external urethral sphincter from patients with lower motor spinal cord lesion. J Urol 1989; 141:47.

Datta SN *et al.*: Immunohistochemical expression of muscarinic receptors in the urothelium and suburothelium of neurogenic and idiopathic overactive human bladders, and changes with botulinum neurotoxin administration. J Urol 2010; 184(6):2578-2585.

Dave S, Salle JL: Current status of bladder neck reconstruction. Curr Opin Urol 2008; 18(4):419-424.

De Groat WC, Yoshimura N: Changes in afferent activity after spinal cord injury. Neurourol Urodyn 2010; 29(1):63-76.

Duel BP *et al.*: Alternative techniques for augmentation cystoplasty. J Urol 1998; 159:998.

Dykstra D *et al.*: The effect of nifedipine on cystoscopy induced autonomic hyperreflexia in patients with high spinal cord injuries. J Urol 1987; 138:1155.

Gulur DM, Drake MJ: Management of overactive bladder. Nat Rev Urol 2010; 7(10):572-582.

Hanno P *et al.*: Bladder pain syndrome. Med Clin North Am 2011; 95(1):55-73.

Kastler EC *et al.*: Treatment of neurogenic male urinary incontinence related to intrinsic sphincter insufficiency with an artificial urinary sphincter: A French retrospective multicentre study. BJU Int 2010; 107(3):426-432.

Lazarus J: Intravesical oxybutynin in the pediatric neurogenic bladder. Nat Rev Urol 2009; 6(12):671-674.

Livshits A *et al.*: Reinnervation of the neurogenic bladder in the late period of the spinal cord trauma. Spinal Cord 2004;42(4): 211-217.

McGuire EJ, Savastano JA: Long-term followup of spinal cord injury patients managed by intermittent catheterization. J Urol 1983; 129(4):775-776.

Perkash I: Transurethral sphincterotomy provides significant relief in autonomic dysreflexia in spinal cord injured male patients: Long-term followup results. J Urol 2007; 177(3):1026-1029.

Pickelsimer E *et al.*: Statewide investigation of medically attended adverse health conditions of persons with spinal cord injury. J Spinal Cord Med 2010; 33(3):221-231.

Png KS, Toh KL: Sustained clinical efficacy after repeat intradetrusor botulinum toxin type A in the treatment of neurogenic detrusor overactivity. Ann Acad Med Singapore 2010; 39(2): 152-153.

Schmidt RA: Advances in genitourinary neurostimulation. Neurosurgery 1986; 19:1041.

Smaldone MC *et al.*: Botulinum toxin therapy for neurogenic detrusor overactivity. Urol Clin North Am 2010; 37(4):567-580.

Steinberger RE *et al.*: Nifedipine pretreatment for autonomic dysreflexia during electroejaculation. Urology 1990; 36(3):228-231.

Tai C *et al.*: Brain switch for reflex micturition control detected by FMRI in rats. J Neurophysiol 2009; 102(5):2719-2730.

Tanagho EA, Schmidt RA: Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. J Urol 1988; 140:1331.

Tanagho EA *et al.*: Neural stimulation for control of voiding dysfunction: A preliminary report in 22 patients with serious neuropathic voiding disorders. J Urol 1989; 142:340.

Thompson JH *et al.*: Sacral neuromodulation: Therapy evolution. Indian J Urol 2010; 26(3):379-384.

Weaver LC *et al.*: Autonomic dysreflexia after spinal cord injury: central mechanisms and strategies for prevention. Prog Brain Res 2006; 152:245-263.

Weiss JM: Pelvic floor myofascial trigger points: Manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. J Urol 2001; 166:2226.

Xiao CG *et al.*: An artificial somatic-central nervous system-autonomic reflex pathway for controllable micturition after spinal cord injury: Preliminary results in 15 patients. J Urol 2003; 170 (4 Pt 1): 1237-1241.

29

Estudios urodinámicos

Sherif R. Absoeif, MD; Emil A. Tanagho, MD

El estudio urodinámico es una parte importante de la evaluación de pacientes con obstrucción de vías urinarias inferiores, disfunciones en la micción, incontinencia urinaria y trastornos neuropáticos que afectan las vías urinarias inferiores. Antes, el examinador sólo observaba la micción, revisaba la fuerza del chorro urinario y hacía inferencias acerca de la posibilidad de obstrucción de la salida de la vejiga. En la década de 1950 se volvió posible observar las vías urinarias inferiores mediante fluoroscopia durante la micción, y en los años 60, los principios de la hidrodinámica se aplicaron a la fisiología de las vías urinarias inferiores. En la década de 1970, se introdujo la videourodinámica, donde se incorporó la fluoroscopia con las mediciones de presión para evaluar de manera adecuada la anatomía y la función.

Ahora, el campo de la urodinámica tiene aplicaciones clínicas para evaluar problemas de micción causados por trastornos en las vías urinarias inferiores.

La nomenclatura de las pruebas usadas en estudios urodinámicos aún no se ha establecido, y los significados de los términos de la urodinámica a menudo se superponen o resultan confusos. A pesar de estas dificultades, la prueba urodinámica es muy valiosa. Los síntomas conocidos mediante la toma de antecedentes o la exploración física, endoscópica y aun radiográfica suelen delinear los datos anatómicos, pero a menudo debe investigarse más la función mediante pruebas urodinámicas, de modo que pueda planearse el tratamiento con base en la comprensión de la fisiología alterada de las vías urinarias superiores.

Al igual que en muchos procedimientos de alta tecnología (como electrocardiografía, electroencefalografía), las pruebas urodinámicas tienen la mayor validez clínica cuando su interpretación se deja al médico tratante, que debe realizar el estudio o supervisarlo de cerca o ser el responsable de correlacionar todos los datos con las observaciones clínicas personales.

FUNCIONES RELEVANTES PARA LA URODINÁMICA Y PRUEBAS APLICABLES A CADA UNA

Los estudios urodinámicos, junto con la obtención adecuada de antecedentes y la exploración física, son las herramientas clínicas más útiles de que se dispone para la evaluación de las vías urinarias inferiores, y pueden proporcionar información clínica útil acerca de la función de la vejiga urinaria, el mecanismo esfintérico y el propio patrón de micción.

Función vesical. Puede evaluarse con un cistometrograma (CMG) simple, que mide la presión vesical como una función del volumen de la vejiga. Esto puede proporcionar información importante sobre la capacidad cistométrica de la vejiga, la sensitividad vesical, la distensibilidad de ese órgano, así como la presencia de contracciones involuntarias y la contractilidad del mismo.

Función esfintérica. Depende de dos elementos: el esfínter de músculo liso y el esfínter voluntario. El aspecto urodinámico de la actividad de ambos elementos puede registrarse mediante la medición del perfil de presión uretral o el registro de la electromiografía del esfínter.

Micción. Es una función de la interacción entre vejiga y esfínter, cuyo resultado es la *velocidad de flujo*. La velocidad de flujo o chorro es un aspecto importante en la función total de las vías urinarias superiores. Suele registrarse en mililitros por segundo (ml/s), y también como volumen total orinado. El registro simultáneo de la actividad vesical (al medir la presión intraluminal), la actividad esfintérica (mediante electromiografía o mediciones de la presión uretral intraluminal) y la velocidad de flujo revelan interrelaciones entre los tres elementos. Cada medición puede brindar información útil acerca de la normalidad o anormalidad de un aspecto específico de la función de las vías urinarias inferiores. Una imagen más completa se obtiene mediante la integración de los tres elementos de las vías inferiores para comparación simultánea. Este método completo puede requerir registros sincrónicos de presiones variables, velocidad de flujo, volumen orinado y actividad eléctrica de los músculos estriados alrededor del esfínter urinario (electromiografía), junto con fluoroscopia de las vías urinarias inferiores. Las diversas presiones registradas son muy variables y suelen incluir presión intravesical, presión intrauretral en varios niveles, presión intraabdominal y presión del esfínter anal como función de la actividad muscular del piso pélvico.

Las técnicas de estudio urodinámico deben adecuarse a las necesidades de casos específicos. Cada método tiene ventajas y limitaciones, dependiendo de los requisitos del estudio. En un paciente, los resultados de una sola prueba pueden bastar para establecer el diagnóstico y sugerir el tratamiento apropiado; en otro, tal vez se necesiten más estudios.

CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS E HIDRODINÁMICAS

VELOCIDAD DEL FLUJO URINARIO

Debido a que la velocidad del flujo urinario es el producto de la acción del detrusor contra la resistencia de salida, una variación de la velocidad normal podría reflejar disfunción de alguno de los dos. La velocidad de flujo normal de la vejiga llena es de 20 a 25 ml/s en hombres y 25 a 30 ml/s en mujeres. Estas variaciones se relacionan de manera directa con el volumen orinado y la edad de la persona. La obstrucción o disfunción del detrusor debe sospecharse en cualquier adulto que orine con vejiga llena a menos de 15 ml/s. Una velocidad menor a 10 ml/s se considera evidencia definitiva de obstrucción o disfunción del detrusor. En ocasiones, se encuentran personas con velocidad excesiva, que pueden orinar por arriba del rango normal. Esto podría significar baja resistencia a la salida, pero despierta menos preocupaciones clínicas que la obstrucción. Este fenómeno se ve con más frecuencia en mujeres.

Resistencia a la salida

Es el principal determinante de la velocidad de flujo y varía de acuerdo con factores mecánicos o funcionales.

La **resistencia funcional a la salida** se relaciona sobre todo con la actividad esfintérica, que es controlada por los esfínteres liso y voluntario. La sobreactividad del esfínter liso es muy rara y casi inexistente en mujeres. Se ve en raras ocasiones en hombres en relación con hipertrofia del cuello vesical a causa de disfunción neurogénica u obstrucción distal. Sin embargo, estos casos deben evaluarse antes de llegar a una conclusión.

Por otra parte, la actividad esfintérica voluntaria aumentada no es poco común. Suele omitirse como causa primaria de mayor resistencia del esfínter. Se manifiesta como falta de relajación o como sobreactividad durante la micción. El esfínter voluntario normal proporciona resistencia adecuada, junto con el esfínter liso, para evitar el escape de orina de la vejiga, pero debe relajarse por completo durante la micción. Si el esfínter voluntario no se relaja durante la contracción del detrusor, ocurre obstrucción funcional parcial. La sobreactividad del esfínter, que produce mayor resistencia a la salida, suele ser un fenómeno neuropático. Sin embargo, también puede ser funcional, por fenómenos irritantes como infección u otros factores químicos, bacterianos, hormonales o, aún más frecuentes y a menudo no apreciados, psicológicos en pacientes que orinan con poca frecuencia. A esto suele denominársele disfunción del piso pélvico. Se trata de un espectro de enfermedades que va desde dificultad leve para orinar relacionada con micción incompleta y alguna incomodidad pélvica, perineal o genital, hasta casos extremos de la retención urinaria conocida como síndrome de Fowler.

Resistencia mecánica a la salida

Los factores mecánicos que producen obstrucción del flujo urinario son los más fáciles de identificar mediante métodos convencionales. En mujeres pueden tomar la forma de cistoceles grandes, torceduras uretrales o, con más frecuencia, cicatrización iatrogénica, fibrosis y compresión por procedimientos quirúrgicos vaginales o periuretrales previos. Los factores mecánicos en hombres son bien conocidos para todos los urólogos, y la forma clásica es la hipertrofia prostática benigna. La estenosis uretral de varias causas y las válvulas uretrales posteriores son otras causas comunes de obstrucción urinaria en hombres, y hay muchas otras.

La micción normal, con velocidad de flujo normal, es producto de la actividad del detrusor y la resistencia a la salida. La relajación esfintérica completa precede a la contracción del detrusor por unos cuantos segundos, y cuando la relajación es máxima, inicia la actividad del detrusor y se sostiene hasta que la vejiga está vacía. Una presión intravesical elevada a causa de la contracción del detrusor suele ser indicación de mayor resistencia a la salida y no es necesario iniciar la micción normal.

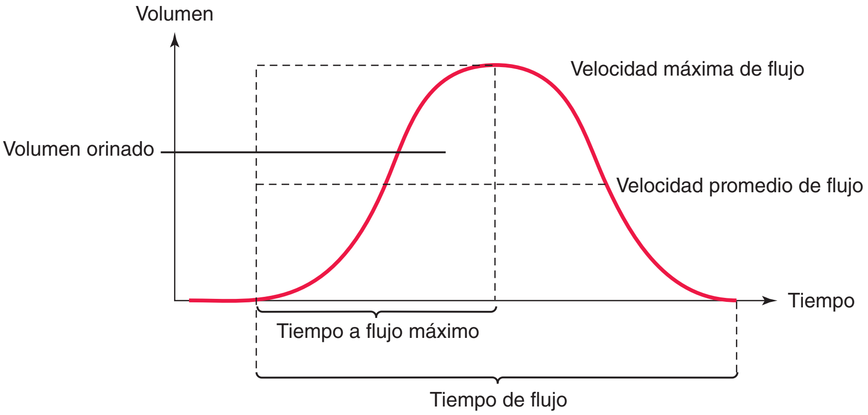
Variaciones en la velocidad de flujo normal

La secuencia que se acaba de describir no es esencial para las velocidades de flujo normales. La velocidad de flujo puede ser normal en ausencia de contracción del detrusor, si se ayuda a la relajación esfintérica mediante mayor presión intraabdominal por esfuerzo. Personas con débil resistencia a la salida y control esfintérico también débil pueden alcanzar una velocidad de flujo normal mediante la relajación completa del esfínter voluntario, sin la contracción o tensión del detrusor. Una velocidad de flujo normal puede alcanzarse a pesar de la mayor actividad esfintérica o falta de relajación completa, si la contracción del detrusor aumenta para superar la resistencia a la salida.

Ya que una velocidad de flujo normal puede alcanzarse a pesar de las anormalidades de uno o más de los mecanismos que intervienen, el solo registro de la velocidad de flujo no proporciona información acerca de los mecanismos precisos que la producen. La distinción entre patrones de flujo puede resultar difícil. Para efectos prácticos, si la velocidad de flujo es adecuada y el patrón registrado y la configuración de la curva de flujo son normales, estas variaciones tal vez no tengan significancia clínica, excepto en casos raros.

Nomenclatura

Al estudio de la velocidad de flujo urinario suele denominársele *uroflujometría*. A la velocidad de flujo suele identificársele como *velocidad máxima de flujo*, *velocidad promedio de flujo*, *tiempo de flujo*, *tiempo a flujo máximo* (el tiempo que pasa antes de que se alcance la velocidad máxima del flujo) y *tiempo de flujo total* (la sumatoria del tiempo del flujo, si éste se interrumpe por periodos sin micción) (figura 29.1). El *patrón de la velocidad de flujo* está caracterizado como continuo o intermitente, etcétera.



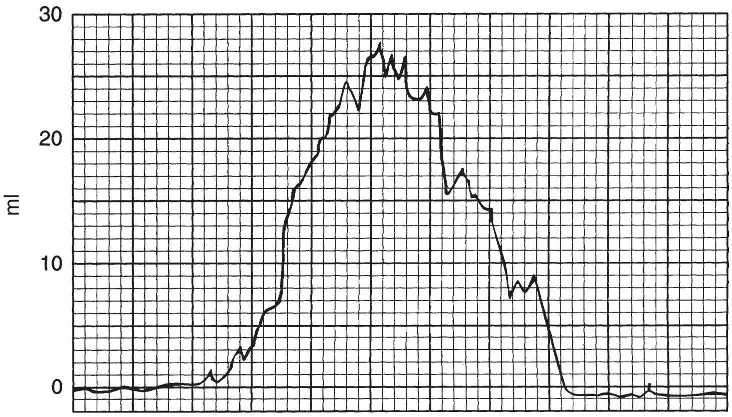
▲ **Figura 29.1.** Uroflujometría. Elementos básicos de flujo máximo, flujo promedio, tiempo total de flujo y volumen total orinado.

▶ Medición del patrón de velocidad de flujo

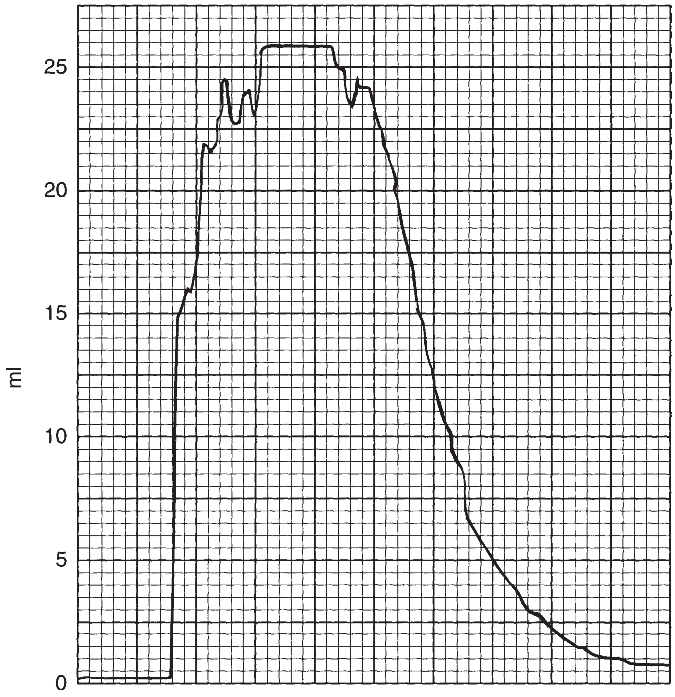
Un patrón de flujo normal se representa por una curva en forma de campana (figura 29.1). Sin embargo, en muy pocas ocasiones esa curva se dibuja de manera continua; puede variar dentro de los límites y todavía ser normal. La velocidad de flujo puede determinarse al medir una recolección de cinco segundos en el pico del chorro y dividir la cantidad obtenida entre 5 para llegar a la velocidad promedio por segundo. Este estimado general es útil, sobre todo si la velocidad de flujo es normal y los valores son mayores de 20 ml/s.

En la práctica moderna, la velocidad de flujo suele registrarse por medios electrónicos: el paciente orina en un contenedor sobre un dispositivo de medición que está conectado a un transductor, y el peso se convierte en volumen y se registra en una gráfica en mililitros por segundo. En la figura 29.2 se encuentra un ejemplo de registro de un hombre normal. La curva general en forma de campana es muy clara, y la gráfica muestra todos los valores analizados antes: tiempo de flujo total, tiempo a flujo máximo, velocidad máxima de flujo, velocidad promedio de flujo y volumen total orinado. En ocasiones, personas con velocidad de flujo excesiva pueden exceder los límites de la gráfica, pero eso no suele representar una preocupación clínica (figura 29.3). Una posible variación en la forma de la campana se observa en la figura 29.4.

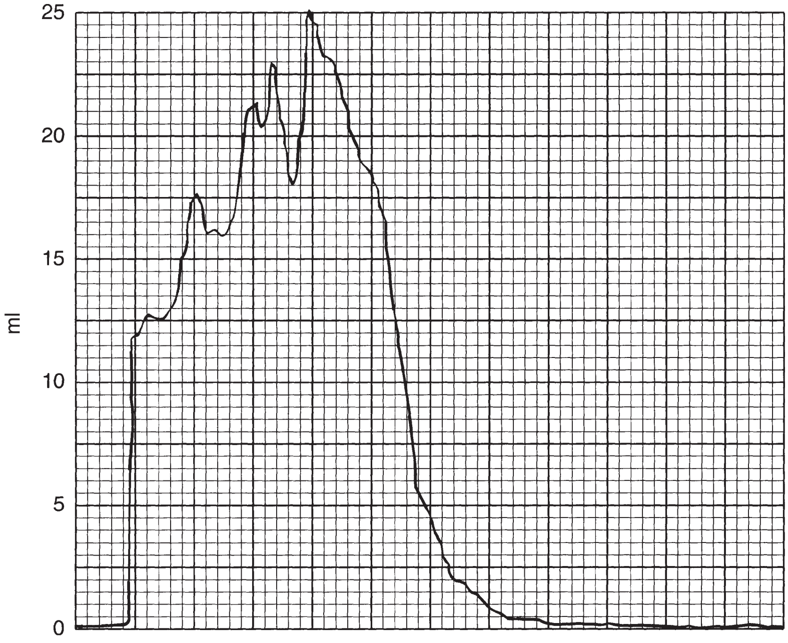
El aspecto general de la curva de flujo puede develar anormalidades inesperadas. Por ejemplo, en la figura 29.5, el tiempo de flujo es muy largo. La velocidad máxima del flujo puede ser baja, pero la velocidad promedio es muy baja (aunque la velocidad máxima de flujo está en un punto dentro del rango normal). Esta fluctuación en velocidad de flujo se relaciona de manera más frecuente con variaciones en la actividad esfintérica voluntaria. En la figura 29.6, este patrón es extremo: la velocidad máxima de flujo nunca



▲ **Figura 29.2.** Velocidad de flujo normal clásica, con punto máximo de casi 30 ml/s y promedio de casi 20 ml/s. En la escala horizontal, un cuadro grande equivale a cinco segundos.



▲ **Figura 29.3.** Velocidad de flujo de alguien con exceso de ésta. La velocidad máxima de flujo excede los límites de la gráfica. La graficación muestra aumento rápido y vaciado completo de la vejiga de un volumen alto de orina en un periodo muy corto. En la escala horizontal, un cuadro grande equivale a cinco segundos.



▲ **Figura 29.4.** Velocidad de flujo normal con alguna variación en el aspecto de la curva. Obsérvese el rápido aumento de la presión pero el aumento progresivo al máximo, seguido por caída abrupta. También hay fluctuación en el extremo ascendente de la gráfica. En la escala horizontal, un cuadro grande equivale a cinco segundos.

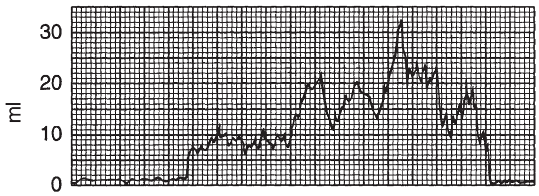


Figura 29.5. Velocidad de flujo más bien lenta (no excede 10 ml/s), pero en un punto, el máximo alcanza de 27 a 32 ml/s. Obsérvese de nuevo la fluctuación en el flujo. En la escala horizontal, un cuadro grande equivale a cinco segundos.

excede 15 ml/s, y la velocidad promedio de flujo es de casi 10 ml/s, lo que es indicativo de obstrucción. (Una vez más, esta fluctuación en el patrón suele reflejar hiperactividad esfintérica.)

El patrón de velocidad de flujo revela mucha información acerca de las fuerzas que intervienen. Por ejemplo, si el paciente está orinando sin la ayuda de las contracciones del detrusor (sobre todo por tensión), esto puede deducirse del patrón de velocidad de flujo. En la figura 29.7 se muestra un ejemplo de micción intermitente, sobre todo por tensión, sin actividad del detrusor, y a una velocidad que a veces no alcanza los máximos usuales. Con experiencia, se pueden detectar con facilidad los mecanismos detrás de las anormalidades en la velocidad de flujo. Por ejemplo, en la figura 29.5, la velocidad máxima de flujo está en el rango normal, la velocidad promedio de flujo es un poco baja y la curva tiene un patrón de campana general, pero breves obstrucciones intermitentes parciales pueden interpretarse con rapidez como causadas por la sobreactividad del esfínter voluntario, una forma leve de disinergia detrusor/esfínter (consúltese el análisis posterior).

Las velocidades de flujo en la obstrucción mecánica son por completo diferentes, por lo general en el rango de 5 a 6 ml/s; el tiempo de flujo está demasiado prolongado y hay un flujo bajo sostenido con variación mínima (figura 29.8). La figura 29.9 es un ejemplo sorprendente de la curva de un paciente con hipertrofia prostática benigna. No se necesitan estudios simultáneos con este tipo de patrón, porque corresponde, de manera obvia, a obstrucciones mecánicas.

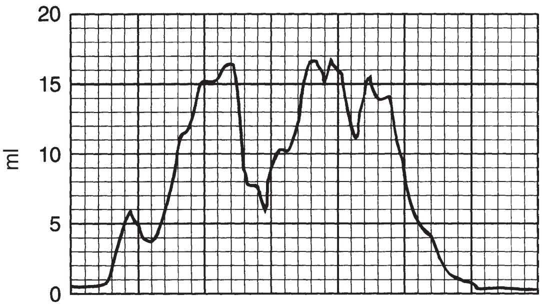


Figura 29.6. Velocidad de flujo muy baja y de corta duración y volumen pequeño. Obsérvese que el flujo máximo no es mayor a 15 ml/s; sin embargo, el flujo promedio es menor a 10 ml/s, y el flujo se interrumpe casi por completo en medio. En la escala horizontal, un cuadro grande equivale a cinco segundos.

La **velocidad reducida de flujo** en ausencia de obstrucción mecánica se explica por trastorno esfintérico o la actividad del detrusor. Esto se ve en varios padecimientos, como contracción normal del detrusor sin la consecuente relajación esfintérica y contracción normal del detrusor con sobreactividad esfintérica, que es más seria. A estas dos entidades suele denominárseles *disinergia detrusor/esfínter*. Si con la contracción del detrusor el esfínter no se relaja y abre o (peor) si se vuelve sobreactivo, se obstruye el flujo de orina (la velocidad de flujo es reducida y con patrón anormal). La reducción de la tasa de flujo puede ocurrir incluso con mayor actividad del detrusor, si ésta no es adecuada para superar la resistencia esfintérica.

Son posibles tantas variaciones en la forma de la curva de flujo (sin importar la exactitud del registro del flujo o la frecuencia con que se repita el estudio para confirmar datos anormales), que es benéfico relacionarla con registros simultáneos, como presión vesical, electromiografía del piso pélvico, perfil de presión uretral o cinefluoroscopia simple. No obstante, por sí sola puede ser uno de los estudios urodiná-

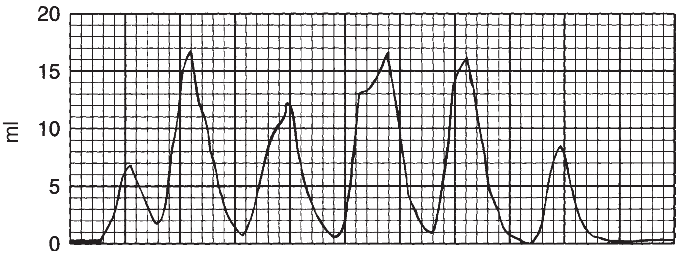
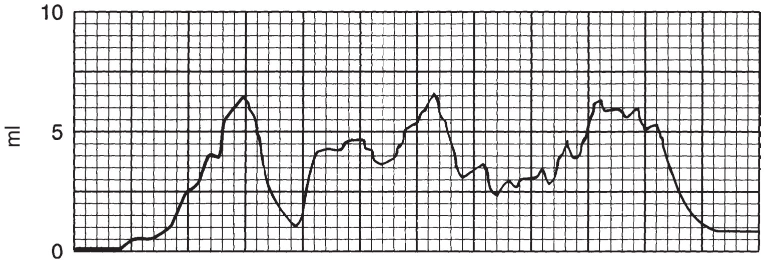


Figura 29.7. Velocidad de flujo clásica por tensión abdominal sin actividad del detrusor. Se ven efectos de chorros de orina con interrupción completa entre ellos; el paciente no puede sostener una mayor presión intraabdominal. En la escala horizontal, un cuadro grande equivale a cinco segundos.



▲ **Figura 29.8.** Velocidad de flujo en un caso de obstrucción urinaria que muestra velocidad promedio de flujo muy baja (menor de 5 o 6 ml/s). La duración prolongada del flujo está relacionada con vaciado incompleto. En la escala horizontal, un cuadro grande equivale a cinco segundos.

micos más valiosos para evaluar un tipo específico de disfunción miccional. La flujometría no tiene sólo valor diagnóstico; también es valiosa en los estudios de seguimiento y en la decisión del tratamiento. Sin embargo, en algunos casos, la sola flujometría no proporciona datos suficientes acerca de la anormalidad en el mecanismo de la micción. Debe obtenerse entonces más información al evaluar la función vesical.

FUNCIÓN VESICAL

Los factores básicos de la función vesical normal son capacidad vesical, sensación de distensibilidad y de contractilidad, control voluntario y respuesta a medicamentos. Todos ellos pueden evaluarse mediante cistometría. Si todos se encuentran dentro del rango normal, puede suponerse que la fisiología de la vejiga es normal. La evaluación de cada factor tiene sus propias implicaciones y, antes de que se alcance una conclusión definitiva, debe examinarse a la luz de manifestaciones y datos relacionados.

La cistometría puede hacerse mediante dos métodos básicos: 1) permitiendo el llenado fisiológico de la vejiga con orina secretada y registrando de manera continua la presión intravesical a través de un ciclo de vaciado (iniciando la grabación cuando la vejiga del paciente está vacía y continuándola hasta que se ha llenado, momento en que se pide al sujeto que orine, y empieza la micción), o 2) al llenar la vejiga con agua y registrar la presión intravesical contra el volumen de líquido introducido en la vejiga.

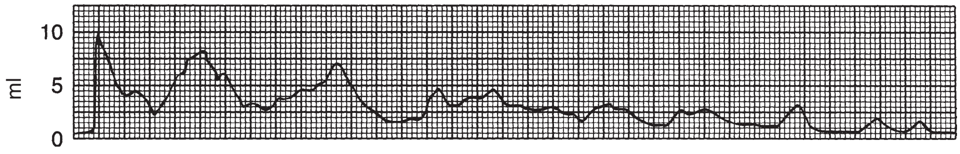
Con el primer método (llenado fisiológico), la evaluación de la función vesical se basa en el volumen orinado (suponiendo que la presencia de orina residual se ha descartado). El segundo procedimiento permite la determinación adecuada del volumen de distensión de la vejiga y las presiones en cada nivel de llenado; pero tiene defectos inherentes: se introduce líquido en lugar de que se le secrete de manera natural, y el llenado de la vejiga ocurre con mayor rapidez de lo normal.

▶ Capacidad, distensibilidad y sensitividad de la vejiga

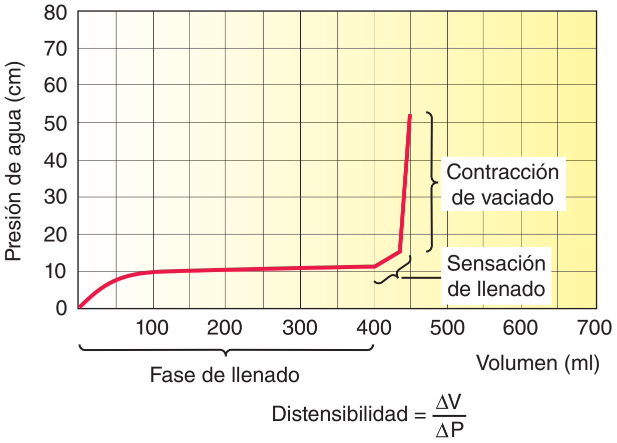
Capacidad vesical. La capacidad cistométrica máxima de la vejiga es el volumen al que la persona siente que ya no puede demorar más la micción; ocurre la contracción desinhibida del detrusor, lo que lleva a la micción o al aumento de la presión intravesical y el paciente tiene fugas. Es diferente de la capacidad funcional de la vejiga, que es el volumen máximo al que el individuo suele orinar. Esto suele ser más relevante y evaluarse a partir de un diario de micción.

▶ Distensibilidad de la vejiga (acomodo)

La distensibilidad de la vejiga refleja la capacidad de la pared vesical para expandirse al volumen máximo con cambios mínimos en la presión intravesical. Esta propiedad se apoya en los componentes musculares lisos, colagenosos y elásticos de las capas submucosa y muscular de la vejiga. La vejiga con inervación normal, sin lesiones patológicas coexistentes,



▲ **Figura 29.9.** Velocidad de flujo baja clásica de la obstrucción de la salida vesical (hipertrofia prostática benigna), con tiempo de flujo muy prolongado y fluctuación causada por el intento de mejorar el flujo mediante mayor presión intraabdominal. En la escala horizontal, un cuadro grande equivale a cinco segundos.



▲ **Figura 29.10.** Cistometrograma de paciente con capacidad vesical normal. Obsérvese la presión intravesical estable durante la fase de llenado. Hay un ligero aumento al final de la fase de llenado, que indica capacidad vesical percibida como sensación de llenado; además, se observa aumento marcado al final (contracción de vaciado).

conserva la capacidad vesicoelástica durante la fase de almacenamiento de la actividad vesical.

La CMG (figura 29.10) se obtiene durante la fase de llenado de la vejiga. El volumen de líquido en la vejiga se grafica contra la presión intravesical, para mostrar la distensibilidad de la pared vesical al llenado. La curva cistométrica normal muestra una presión intravesical baja muy constante hasta que la vejiga se acerca a su capacidad, luego un aumento moderado hasta que se alcanza la capacidad y al final un aumento abrupto a medida que se inicia la micción. Por lo general, la sensación de llenado se percibe primero cuando la vejiga contiene 100 a 200 ml de líquido y se siente con fuerza a medida que la vejiga se acerca a su capacidad. El deseo de orinar ocurre cuando la vejiga está llena (capacidad normal, 400 a 500 ml). Sin embargo, ese órgano tiene capacidad de acomodo; puede mantener una presión intraluminal casi constante a través de su fase de llenado, sin importar el volumen de líquido presente, y esto influye de manera directa en la distensibilidad. A medida que la vejiga acomoda de manera progresiva volúmenes mayores sin cambio en la presión intraluminal, los valores de distensibilidad se vuelven más altos (distensibilidad = volumen/presión) (figura 29.10).

▶ Contractilidad y control voluntario

Por lo general, la vejiga no muestra evidencia de contractilidad o actividad durante la fase de llenado. Sin embargo, una vez que está llena a su capacidad y que el paciente percibe el deseo de orinar y permite de manera consciente la micción, se presentan fuertes contracciones vesicales que se sostienen hasta que la vejiga está vacía. Por supuesto, la persona puede inhibir de manera consciente la contracción del detrusor. Ambos aspectos del control voluntario del detrusor deben evaluarse durante el estudio cistométrico, para descartar actividad vesical no inhibida y determinar si el individuo puede inhibir la micción cuando se le pide. La verificación clínica de esto último suele ser difícil, a causa de la inhibición consciente por parte del sujeto, que puede sentirse avergonzado por circunstancias poco naturales.

▶ Respuestas a fármacos

Ciertas sustancias se están usando con mayor frecuencia en la evaluación de la función del detrusor. Pueden ayudar a diagnosticar la neuropatía subyacente y a determinar si el tratamiento medicamentoso puede tener valor en casos individuales. El estudio de la relación entre la capacidad vesical, la presión intravesical y la contractilidad de la vejiga ofrece una evaluación aproximada de la función vesical del paciente. La presión intravesical baja con capacidad normal de la vejiga tal vez no sea significativa, mientras que la presión baja con una capacidad muy grande puede implicar pérdida sensitiva, una lesión neuromotora inferior flácida, una vejiga distendida crónica o una vejiga grande por daño miogénico. La presión elevada (por lo general relacionada con capacidad reducida) que aumenta con rapidez con el llenado vesical suele deberse a inflamación, enuresis o capacidad vesical reducida. Sin embargo, la actividad desinhibida de la vejiga durante esta fase de presión alta de llenado podría indicar vejiga neuropática o lesión neuromotora superior.

El fármaco parasimpático cloruro de betanecol suele usarse para evaluar la función muscular de la vejiga en personas con presión vesical baja relacionada con falta de contracción del detrusor. La falta de respuesta al betanecol sugiere daño miogénico; una respuesta normal indica una vejiga de gran capacidad con musculatura normal, y una respuesta exagerada indica una lesión neuromotora inferior. La prueba tiene tantas variables que debe hacerse de manera meticulosa para proporcionar resultados confiables.

La prueba de fármacos anticolinérgicos o depresores musculares puede ayudar a evaluar la contracción desinhibida del detrusor o mayor tono vesical y menor distensibilidad. Por tanto, la información obtenida puede ser útil en la elección de los fármacos para el tratamiento.

Registro de la presión intravesical

La presión intravesical puede medirse de manera directa desde la cavidad vesical, mediante acercamiento suprapúbico o a través de la sonda transuretral. La presión dentro de la vejiga es en realidad una función de la presión intraabdominal e intravesical. Por tanto, la presión verdadera del detrusor es la registrada en la cavidad vesical (presión intravesical) menos la presión intraabdominal. Este hecho es importante porque las variaciones en la presión intraabdominal pueden alterar la presión intravesical registrada, y si esta presión se considera por error como reflejo único de la presión del detrusor y no de la presión intraabdominal incrementada también a causa de tensión, se puede llegar a conclusiones erróneas.

Siempre que sea posible, debe registrarse la presión intraabdominal de manera simultánea con la intravesical, porque no hay otra manera de determinar la presión verdadera del detrusor. La presión intraabdominal suele registrarse mediante una pequeña sonda con globo insertada en el recto y conectada con un transductor separado.

La parte más valiosa del estudio cistométrico es la determinación de la actividad de micción o de la contracción para realizar ésta. Las características de la presión intravesical pueden ser muy significativas. Por lo general, las contracciones miccionales no son altas (20 a 40 cm de agua). Esta magnitud de presión intravesical suele ser adecuada para alcanzar una velocidad de flujo normal de 20 a 30 ml/s y vaciar por completo la vejiga si está bien sostenida. Una presión de micción más alta es indicativa de posible aumento en la resistencia de salida, pero denota una musculatura sobreactiva, saludable. En la figura 29.11 se muestra una velocidad de flujo normal relacionada con la contracción normal del detrusor a una magnitud de 20 cm de agua que se sostiene bien, es de corta duración y produce el vaciamiento completo de la vejiga.

La calidad de la presión vesical también es informativa, aun sin registro simultáneo de la velocidad de flujo. Sin embargo, en estos casos es preferible registrar la velocidad de flujo en circunstancias normales. En la figura 29.12 se ve una contracción bien sostenida del detrusor, elevada al inicio y sostenida en valores normales. En la figura 29.13, la presión de vaciado es demasiado elevada (hay un elemento de disinergia esfintérica que dispara variaciones en las presiones de micción y en la velocidad de flujo). De manera simultánea, el registro de presiones vesicales e intraabdominales proporcionaría más información. Como ya se sugirió, el registro de la presión intravesical sola no da toda la información necesaria, y el aumento en la presión intraabdominal podría tomarse por error como acción del detrusor. Esta situación se ilustra en la figura 29.14. La presión vesical indica, al parecer, buena función del detrusor; no obstante, la grabación simultánea de la presión intraabdominal deja en claro que todos los cambios evidentes en la presión intraluminal vesical en realidad representan variaciones en la presión intraabdominal.

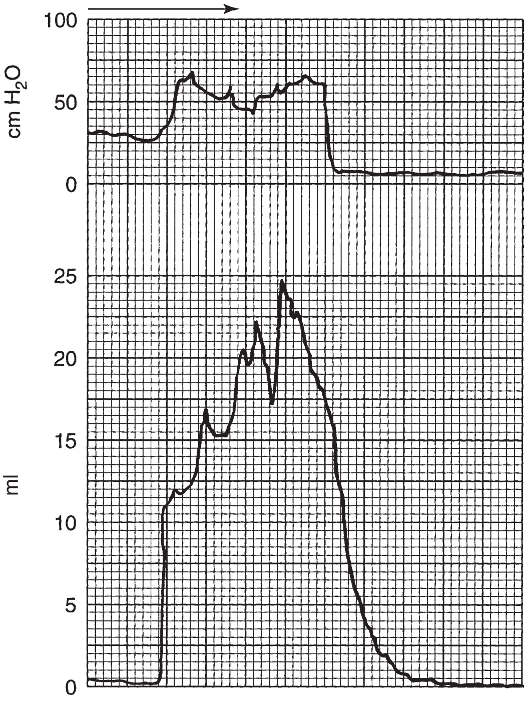


Figura 29.11. Registro simultáneo de la contracción miccional y la velocidad de flujo resultante. Obsérvese el rango normal de presión intravesical durante la fase de micción, además de la velocidad de flujo normal (que se muestra en la figura 29.4). En la escala horizontal, un cuadro grande equivale a cinco segundos.

En la figura 29.15 se muestran las dos presiones registradas en la misma gráfica, en el mismo canal, al hacer que la pluma de escritura comparta el tiempo entre los dos transductores: uno grabando la presión intraabdominal; el otro, la intravesical.

A. Cambios patológicos en la capacidad vesical

La capacidad vesical suele ser de 400 a 500 ml, pero puede reducirse o aumentar en varios trastornos y lesiones (cuadro 29.1). Algunas causas comunes de capacidad reducida de la vejiga son enuresis, infección de las vías urinarias, vejiga contraída, lesión neuromotora superior y vejiga no funcional. La capacidad reducida puede ocurrir en relación con incontinencia y en vejiga posquirúrgica. La capacidad aumentada de la vejiga no es poco común en mujeres que se han autoentrenado para retener grandes volúmenes de orina. La capacidad de la vejiga también aumenta en trastornos neuropáticos sensitivos, lesiones neuromotoras inferio-

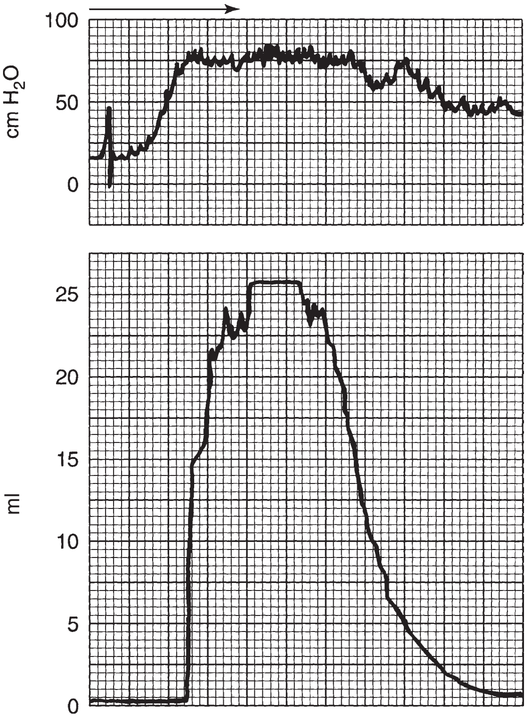


Figura 29.12. Registro de la presión vesical junto con la velocidad de flujo. Obsérvese la presión intravesical un poco más alta con velocidad de flujo más elevada que, en su máximo, es la de alguien con velocidad de flujo excesiva (véase la figura 29.3). En la escala horizontal, un cuadro grande equivale a cinco segundos.

res y obstrucción crónica por daño miogénico. Es importante relacionar la capacidad de la vejiga con presión intravesical (cuadro 29.2). Ligeras variaciones en la capacidad de la vejiga sin cambio en la presión vesical podrían tener menos importancia que lo inverso. Lo que suele tener la mayor significancia es la vejiga con capacidad reducida relacionada con presión normal o, más importante, con presión aumentada, o la vejiga con gran capacidad relacionada con menor presión.

B. Cambios patológicos en el acomodo (distensibilidad)

La distensibilidad es una medida de la elasticidad de la pared vesical y suele reflejar un cambio en la presión intravesical como respuesta al llenado. En una vejiga con distensibilidad normal (en cuyo caso el centro de micción de la médula espinal es controlado por el sistema nervioso central), la presión intravesical no varía con el llenado progresivo de la vejiga hasta que se alcanza su capacidad; en otras palabras, cuando la distensibilidad se reduce secundaria a fibrosis de la pared vesical, hay aumento progresivo en la presión intravesical y pérdida de acomodo. Esto suele ocurrir en volúmenes más pequeños y con capacidad reducida. Puede verse mala distensibilidad en casos de obstrucción urinaria durante mucho tiempo o en el aspecto iatrogénico después de cirugía pélvica extensa.

El paciente bajo estudio mediante cistometría puede percibir siempre la presencia o ausencia de la sensación de llenado. Por lo general, no se percibe el volumen en la vejiga, sino sólo los cambios en la presión.

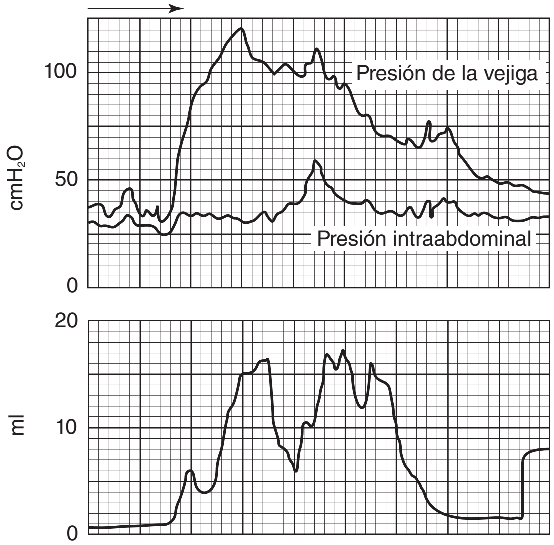


Figura 29.13. Registro simultáneo de velocidad de flujo y presión intraabdominal. La presión intravesical se superpone en el registro superior. Obsérvese la presión de micción muy elevada. Sin embargo, la velocidad de flujo es más o menos baja, con alguna interrupción causada, con mayor probabilidad, por sobreactividad esfintérica. En la escala horizontal, un cuadro grande equivale a cinco segundos.

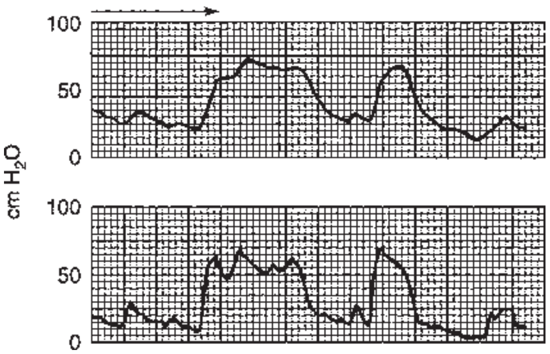
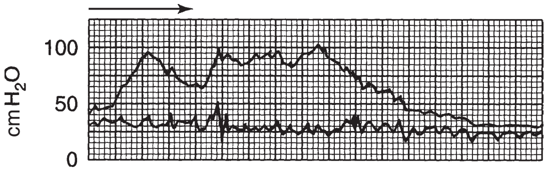


Figura 29.14. Registro simultáneo de presiones intraabdominal e intravesical. Si sólo se considera la presión intravesical (**registro superior**), se podría suponer una contracción adecuada del detrusor. La comparación con la presión intraabdominal (**registro inferior**) muestra que son casi iguales y que no hay contracción del detrusor, en absoluto.



▲ **Figura 29.15.** Registro simultáneo de dos parámetros: presión intravesical (**arriba**) e intraabdominal (**abajo**), en un solo canal. La diferencia entre los dos puede verse con claridad como contracción pura del detrusor.

La distensibilidad es crucial en la función a largo plazo de las vías urinarias superiores. El efecto directo de la presión intravesical en el transporte de orina ureteral y los efectos a largo plazo de la presión elevada son significativos.

C. Cambios patológicos en la sensación

Un aumento ligero en la presión intravesical en la cistometría significa que la vejiga está llena a su capacidad normal y que el paciente lo está percibiendo. Este signo suele estar ausente en una neuropatía sensitiva pura y en la pérdida sensitiva y motora combinada. (Otras sensaciones pueden probarse de maneras diferentes; consúltese el capítulo 26.)

D. Cambios patológicos en la contractilidad

La vejiga suele tener la capacidad de sostener la contracción hasta que está vacía. La ausencia de orina residual después de la micción suele denotar contracciones bien sostenidas. La disfunción neuropática suele relacionarse con cantidades variables de orina residual, dependiendo del tipo de disfunción. La resistencia significativa a la salida (mecánica o funcional) también es una causa de orina residual.

El estudio cistométrico puede revelar ausencia completa de contractilidad del detrusor a causa de déficit motores o sensitivos o inhibición consciente de la actividad del detrusor (cuadro 29.3). La hiperactividad del detrusor se muestra como una actividad desinhibida, por lo general causada por la interrupción de la conexión neural entre los centros de la médula espinal y los centros inhibidores más elevados mesencefálicos y corticales.

Una imagen integrada de la capacidad vesical, la presión intravesical y la contractilidad es útil para la evaluación general de los mecanismos fisiológicos básicos de la vejiga. La presión intravesical baja en un paciente con capacidad normal de la vejiga tal vez no tenga importancia clínica, mientras que la presión baja con una capacidad muy grande puede significar pérdida sensitiva o lesión neuromotora inferior flácida, vejiga con distensión crónica o vejiga grande por daño miogénico. La presión alta (por lo general relacionada con capacidad reducida) que se eleva con rapidez a medida que la vejiga se llena suele relacionarse con inflamación, enuresis o capacidad reducida de la vejiga. Sin embargo, la actividad desinhibida durante el intervalo de aumento de la presión que ocurre con el llenado de la vejiga puede indicar una causa neurogénica o una lesión neuromotora superior.

Cuadro 29.1. Causas de capacidad vesical reducida o incrementada.

Causas de capacidad reducida
- Enuresis o incontinencia
- Infecciones vesicales
- Contractura vesical por fibrosis (de tuberculosis, cistitis intersticial u otros)
- Lesiones neuromotoras superiores
- Vejiga no funcional
- Vejiga posquirúrgica
- Trastornos neuropáticos
- Lesiones neuromotoras inferiores
- Megavejiga (congénita)
- Obstrucción crónica de las vías urinarias

Nota: la capacidad normal en adultos es de 400 a 500 ml.

Cuadro 29.2. Relaciones entre presión intravesical y capacidad en varias enfermedades.

Presión intravesical baja
- Capacidad normal
- Capacidad elevada
  - Déficits sensitivos (diabetes, tabes dorsal)
  - Lesiones neuromotoras inferiores flácidas
  - Vejiga grande (debido a estiramiento repetido)

Presión intravesical elevada
- Aumento rápido
  - Capacidad reducida
  - Inflamación
  - Enuresis
- Contracción desinhibida
  - Vejiga neurogénica desinhibida
  - Lesiones neuromotoras superiores

Cuadro 29.3. Variaciones en la contractilidad del detrusor en varias enfermedades.

Contracciones normales
- Volumen normal
- Contracciones bien sostenidas

Contracciones ausentes o débiles
- Trastornos neuropáticos sensitivos
- Inhibición consciente de las contracciones
- Lesiones neuromotoras inferiores

Contracciones desinhibidas
- Lesiones neuromotoras superiores
- Lesiones cerebrovasculares

FUNCIÓN ESFINTÉRICA

La función esfintérica urinaria puede evaluarse al registrar la actividad electromiográfica del componente voluntario del mecanismo esfintérico o al registrar la actividad de los componentes liso y voluntario al medir la presión intrauretral de la unidad esfintérica. Al último método se le denomina *medición del perfil de presión (perfilometría)*. Con el uso de la videourodinámica, la presión en el punto de fuga abdominal/de Valsalva (ALPP) es otra manera de evaluar la función esfintérica. Esta prueba mide la capacidad de la uretra para resistir la presión abdominal como una fuerza de expulsión. Esto se analiza con más detalle en la sección "Videourodinámica".

▶ Perfilometría

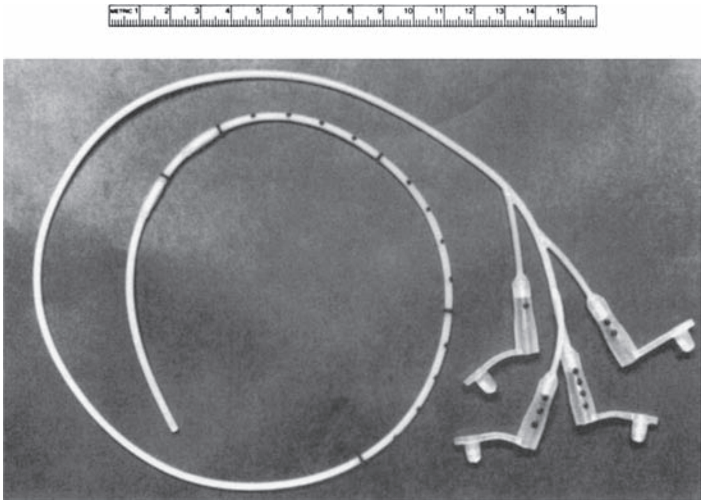
El perfil de presión uretral se determina al registrar la presión en la uretra, en cada nivel de la unidad esfintérica del meato interno, al final del segmento esfintérico. La perfilometría de agua, que requiere una velocidad de flujo de casi 2 ml/min, ofrece resultados muy exactos. Puede usarse para vigilar a pacientes con incontinencia u obstrucción funcional, pero no es muy sensible y sólo proporciona información acerca de la presión uretral total. Las técnicas de sonda de membrana y microtransductor de perfilometría descritas en las siguientes secciones proporcionan información más exacta y detallada.

A. Técnica de sonda de membrana

Las sondas de membrana usadas para registrar perfiles de presión suelen tener varios canales, de modo que permiten obtener varias medidas al mismo tiempo. Una de estas sondas usada en UCSF tiene cuatro luces y un diámetro externo de 7F. Dos de las cuatro luces están abiertas al final, una para llenado vesical y la otra para registro de la presión vesical; las otras dos luces, que están situadas a 7 y 8 cm de la punta de la sonda, están cubiertas por una membrana delgada con una pequeña cámara debajo (figura 29.16). El espacio bajo la membrana y la luz conectada a él están llenos con líquido, está libre de gas y se conecta a un transductor de presión. La presión bajo esta membrana debe ser cero en el nivel del transductor, de modo que puede registrar cualquier presión aplicada a la membrana, sin importar su nivel en cualquier momento. La sonda también tiene marcadores radioopacos a intervalos de 1 cm que empiezan en la punta, con un marcador más pesado cada 5 cm; también tiene un marcador especial que muestra el sitio de cada membrana. Los marcadores permiten la visualización fluoroscópica de la sonda y los niveles de la membrana durante todo el estudio.

B. Técnica de microtransductor

Los resultados de la perfilometría con microtransductor son tan exactos como los obtenidos con la sonda de membrana. Dos microtransductores pueden montarse en la misma sonda, una en la punta para registro de la presión vesical y la



▲ **Figura 29.16.** Sonda de membrana que muestra marcadores radioopacos. Obsérvense las dos cámaras de membrana para las mediciones de presión uretral y cuatro cámaras separadas (dos canales para registro de presión uretral, uno para el registro de la presión vesical y otro para el llenado de la vejiga), cada una conectada a una terminal propia. (Reproducida, con permiso, de: Tanagho EA, Jonas U. Membrane catheter: Effective for recording pressure in lower urinary tract. Urology, 1977;10:173.)

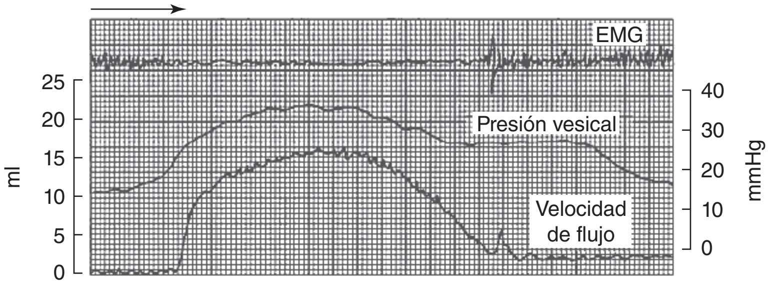


Figura 29.17. Registro simultáneo de presión vesical, velocidad de flujo y electromiografía del esfínter anal. Con aumento en la presión de la vejiga, el inicio de la velocidad de flujo tiene una curva suave, continua, con forma de campana. Obsérvese también la ausencia completa de actividad electromiográfica del esfínter anal a través de la micción. En la escala horizontal, un cuadro grande equivale a cinco segundos.

otra a una distancia de 5 a 7 cm de la punta para registrar el perfil de presión uretral a medida que la sonda se retira de manera gradual de la cavidad vesical hacia abajo, al segmento esfintérico.

Estudio electromiográfico de la función esfintérica

La electromiografía sola proporciona información útil acerca de la función esfintérica, pero es más valiosa cuando se hace junto con cistometría. Hay varias técnicas para los estudios electromiográficos del esfínter urinario y se usan electrodos de superficie o de aguja. Las grabaciones con electrodo de superficie pueden obtenerse de la luz de la uretra en la región del esfínter voluntario o, de preferencia, del esfínter anal mediante un electrodo de tapón anal. La grabación mediante electrodos de aguja puede obtenerse del esfínter anal, de la parte masiva de la musculatura del piso pélvico o del propio esfínter externo, aunque en el último caso, la colocación es difícil y la exactitud de los resultados es cuestionable.

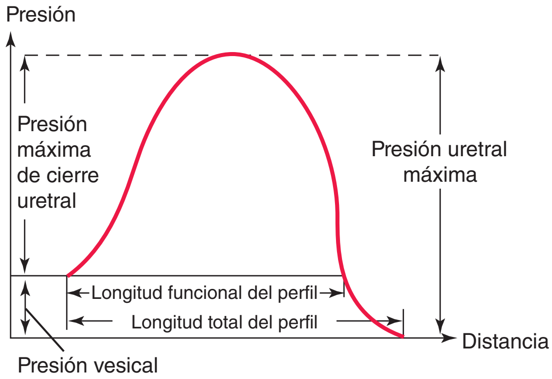
La electromiografía directa con aguja del esfínter uretral proporciona la información más exacta. Sin embargo, ya que la técnica es difícil, por lo general se usan métodos más simples. El esfínter anal está accesible para la prueba electromiográfica, y la prueba de cualquier área de la musculatura del piso pélvico suele reflejar la actividad eléctrica general del piso pélvico, incluido el esfínter externo. La electromiografía no es simple, y la ayuda de un operador experimentado tal vez resulte esencial. El estudio electromiográfico aprovecha la actividad eléctrica que se presenta de manera constante dentro del piso pélvico y el esfínter urinario externo en reposo y que aumenta de manera progresiva con el llenado de la vejiga. Si la vejiga se contrae para la micción, la actividad eléctrica cesa por completo, lo que permite el libre flujo de la orina, y se reanuda a la terminación de la contracción del detrusor para asegurar el cierre de la salida de la vejiga (figura 29.17). La electromiografía es importante para mostrar este efecto y, junto con la medición de la presión vesical, puede determinar el momento exacto de la contracción del detrusor. La persistencia de la actividad electromiográfica durante la fase de contracción del detrusor para micción (o, aún peor, su sobreactividad durante esa fase) interfiere con el mecanismo de micción y lleva a la falta de coordinación entre detrusor y esfínter (*disinergia detrusor/esfínter*). Durante el intervalo de la contracción del detrusor, la mayor actividad electromiográfica interfiere con el flujo libre de orina, como lo muestra el registro simultáneo de la velocidad de flujo.

El registro electromiográfico sólo muestra la actividad del componente voluntario del mecanismo esfintérico urinario y la actividad general del piso pélvico. Se obtiene más información cuando el electromiograma se registra de manera simultánea con la presión del detrusor o la velocidad de flujo. Sin embargo, este método no proporciona información acerca del componente liso del esfínter urinario.

Medición de la presión para evaluar la función esfintérica

La perfilometría por perfusión, que suele realizarse con el paciente en posición supina y con la vejiga vacía, proporciona un perfil de presión simple que permite la determinación de la presión máxima dentro de la uretra. Esto es adecuado para la detección de personas con incontinencia u obstrucción funcional. Sin embargo, con el fin de determinar la presión máxima de cierre (consúltese la siguiente sección), debe registrarse la presión vesical de manera simultánea con el perfil de presión uretral. Este registro simultáneo no es posible con la perfilometría por perfusión.

Debido a que usan grabación de varios canales, las técnicas de perfilometría de sonda de membrana y microtransductor suelen proporcionar información mucho más detallada. Pueden obtenerse por lo menos cuatro conjuntos distintivos de mediciones del perfil de presión más simple usando la sonda de membrana o el microtransductor (figura 29.18): 1) la presión máxima ejercida alrededor del segmento esfintérico; 2) la presión de cierre neta de la uretra; 3) la distribución de esta presión de cierre junto con toda la longitud del esfínter, y 4) la longitud funcional exacta de la unidad esfintérica y su relación con la longitud anatómica.


Presión
Presión máxima de cierre uretral
Presión uretral máxima
Longitud funcional del perfil
Longitud total del perfil
Distancia
Presión vesical

▲ Figura 29.18. Perfil de presión uretral y sus componentes. Obsérvese la longitud funcional, la anatómica y la forma del perfil, con presión máxima de cierre en el segmento medio de la uretra en lugar del nivel del meato interno. (Reproducida, con permiso, de: Bradley W. Cystometry and sphincter electromyography. Mayo Clin Proc, 1976;329:335.)

A. Presión total

El registro del perfil de presión uretral muestra la presión registrada de manera directa dentro de la luz uretral a lo largo de toda la longitud del conducto, del meato interno al externo. A partir de esta medición, puede determinarse la presión máxima ejercida alrededor del segmento esfintérico.

B. Presión de cierre

La presión de cierre uretral es la diferencia entre la presión intravesical (presión de la vejiga) y la presión uretral (la presión de cierre neta). La *presión máxima de cierre* es la medición más importante en la evaluación de la actividad de la unidad esfintérica y sus respuestas a varios factores.

C. Distribución de la presión de cierre

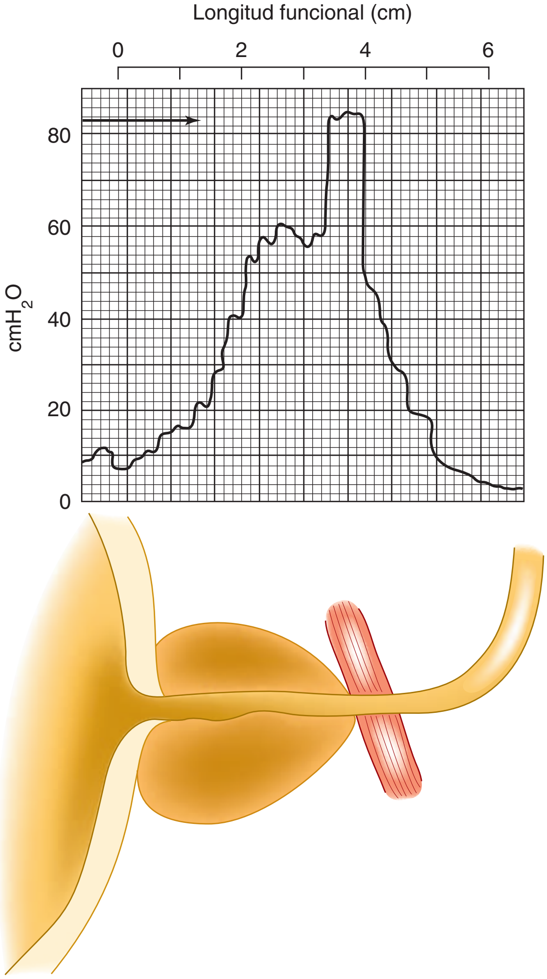
A medida que la sonda se retira hacia abajo de la uretra, se registra la presión de cierre en varios niveles a lo largo de todo el segmento esfintérico.

D. Longitud funcional de la unidad esfintérica

Esfintérica es la porción con presión de cierre positiva (donde la presión uretral es mayor que la presión vesical). La distinción entre las longitudes anatómica y funcional es importante. Sin importar la longitud anatómica, la eficacia del esfínter uretral puede estar limitada por un segmento más corto. En mujeres, la presión suele ser baja en el nivel del meato interno, pero aumenta de manera gradual hasta que alcanza su máximo en la uretra media, donde el esfínter voluntario está concentrado; cae con lentitud hasta que se encuentra en la parte inferior del meato externo. Con base en estas medidas, queda claro que las longitudes anatómica y funcional de la uretra normal en mujeres son casi iguales, y que la presión máxima de cierre se encuentra casi en el centro de la uretra (no en el nivel del meato interno). En hombres, el perfil de presión es un poco diferente: la longitud funcional es mayor, y la presión máxima de cierre aumenta en el segmento prostático, alcanza un pico en la uretra membranosa y cae a medida que alcanza el nivel de la uretra bulbosa (figura 29.19). Toda la longitud funcional en hombres es de 6 a 7 cm; en mujeres, es de casi 4 cm.

▶ Cambios dinámicos en el perfil de presión

La utilidad del perfil de presión aumenta si el examinador observa las respuestas esfintéricas a varios estímulos fisiológicos: 1) cambios de posición (supina, sentado y de pie);



▲ Figura 29.19. Perfil masculino de presión uretral normal que muestra elevación progresiva a través del segmento prostático y el punto máximo alcanzado en la uretra membranosa. (Reproducida, con permiso, de: Tanagho EA: Membrane and microtransducer catheters: Their effectiveness for profilometry of the lower urinary tract. Urol Clin North Am, 1979;6:110.)

2) cambios en la presión intraabdominal (aumento abrupto con tos; aumento sostenido al pujar); 3) contracciones voluntarias de la musculatura del piso pélvico para evaluar la actividad del esfínter voluntario, y 4) llenado de la vejiga. La última prueba consiste en hacer registros de referencia con la vejiga vacía y llena y comparar luego estos registros con los hechos bajo condiciones de tensión (toser, pujar) y durante la contracción voluntaria con la vejiga vacía y llena.

Un perfil de presión simple es informativo pero no proporciona datos que delineen e identifiquen sitios específicos de disfunción esfintérica. La ventaja de usar una sonda de membrana o un microtransductor está en que el perfil de presión puede expandirse para reducir la velocidad del retiro de la sonda y acelerar el movimiento del papel de registro. Ya que la sonda puede mantenerse en niveles diferentes por cualquier lapso, es posible hacer otras pruebas y vigilar sus efectos. Si es necesario, pueden evaluarse las respuestas a la tensión (sobre todo cuando se está de pie), a la distensión vesical y a los cambios en la posición, además de los efectos de los fármacos y de la estimulación nerviosa. Por lo general, el llenado de la vejiga incrementa el tono del elemento esfintérico, con algún aumento en la presión de cierre, sobre todo cuando el llenado de la vejiga se acerca a la capacidad máxima. La tensión por toser o hacer esfuerzo suele producir presión de cierre sostenida o aumentada (figura 29.20). Cuando el paciente se levanta, la presión de cierre suele aumentar de manera sustancial (figura 29.21). La prueba de actividad del esfínter voluntario por la maniobra de contención (pedir a la persona que contraiga de manera activa los músculos perineales) produce aumento significativo en la presión uretral (figura 29.22). Cuando los efectos de todas estas respuestas se registran al mismo tiempo que la presión intravesical, los datos pueden interrelacionarse y es posible determinar la presión de cierre exacta en cualquier momento.

También suele registrarse la respuesta a la tensión con el paciente de pie. En especial en casos de incontinencia por tensión, tal vez no sea evidente la debilidad del mecanismo esfintérico cuando el sujeto se encuentra sentado o en posición supina, pero queda en claro cuando se pone de pie.

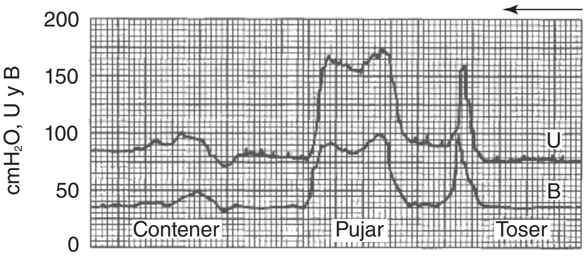


Figura 29.20. Registro simultáneo de las presiones intrauretral (U) e intravesical (B) y sus respuestas al toser y pujar. La elevación en la presión intravesical como resultado del aumento en la presión intraabdominal está relacionada con aumento simultáneo en la presión intrauretral, manteniendo constante la presión de cierre.

También es posible probar la eficacia de los fármacos en el aumento o la reducción del perfil de presión uretral. Por ejemplo, puede administrarse fenoxibenzamina y registrarse el perfil de presión uretral. Una caída en la presión indica que los alfa-bloqueadores puede ser un medio eficaz para reducir la resistencia uretral, con implicaciones obvias para el tratamiento de obstrucción urinaria. Los fármacos anticolinérgicos pueden probarse para uso posible de depresores del detrusor. La actividad del detrusor puede investigarse mediante la administración de cloruro de betanecol y, de manera simultánea, registrar las presiones vesical y uretral.

Características del perfil de presión normal (figura 29.23)

Las características básicas del perfil idóneo de presión no se definen con facilidad. En mujeres, el perfil normal de presión uretral tiene un pico de 100 a 120 cm de agua y la presión de cierre se encuentra en el rango de 90 a 100 cm de agua. La presión de cierre es la más baja en el nivel del meato interno, aumenta de manera gradual en los siguientes 0.5 cm y

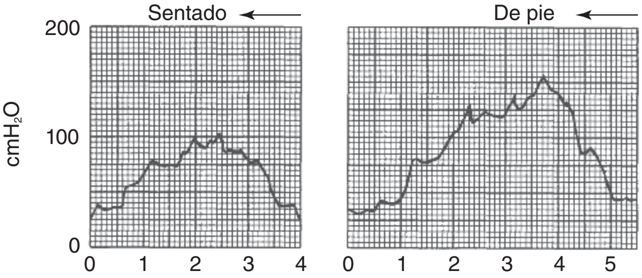


Figura 29.21. Perfil de presión uretral de una mujer sana en las posiciones sentada y de pie. Obsérvese la marcada mejoría en la presión de cierre (en la longitud y la magnitud funcional) cuando la paciente se pone de pie. (Reproducida, con permiso, de: Tanagho EA. Urodynamics of female urinary incontinence with emphasis on stress incontinence. J Urol, 1979;122:200.)

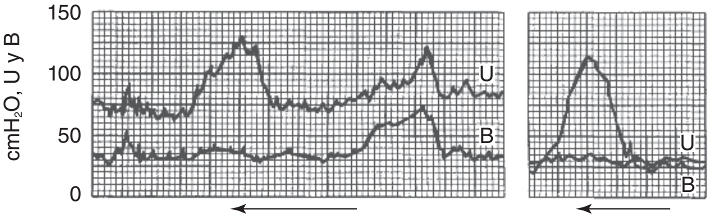


Figura 29.22. ***Derecha:*** perfil de presión uretral en el rango normal. U, uretra; B, vejiga. ***Izquierda:*** el punto principal del efecto de la maniobra de contención es el aumento significativo en la presión de cierre de la uretra (U) sin cambio en la presión vesical (B); acto voluntario del esfínter.

alcanza su máximo casi 1 cm debajo del meato interno. Se sostiene por otros 2 cm y luego empieza a caer en la uretra distal. La longitud funcional de la uretra normal de una mujer adulta es de casi 4 cm. La respuesta a la tensión al toser y pujar se sostiene o aumenta la presión de cierre. Mantenerse de pie también eleva esta presión, con aumento máximo en el segmento medio.

Perfil de presión en estados patológicos

A. Incontinencia urinaria por tensión

Los cambios de presión clásicos observados en este tipo de incontinencia son los siguientes:

1. Presión de cierre uretral baja.
2. Longitud funcional uretral corta a costa del segmento proximal.
3. Respuestas débiles a la tensión.
4. Pérdida de presión de cierre uretral con el llenado de la vejiga.
5. Caída en la presión de cierre al tomar la posición erguida.
6. Respuestas débiles a la tensión en la posición erguida.

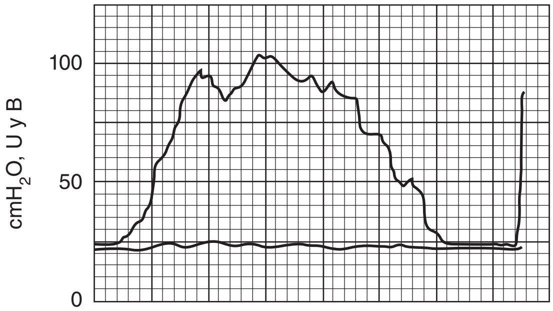


Figura 29.23. Registro del perfil de presión uretral normal de una mujer. La gráfica muestra características básicas y valores reales, incluyendo la longitud anatómica, además de la funcional. U, uretra; B, vejiga. (Reproducida, con permiso, de: Tanagho EA. Membrane and microtransducer catheters: Their effectiveness for profilometry of the lower urinary tract. Urol Clin North Am, 1979;6:110.)

B. Incontinencia urinaria por tenesmo vesical

Los cambios de presión más pertinentes en la incontinencia urinaria por tenesmo vesical son presiones de cierre normales o elevadas con respuestas normales a la tensión, respuestas normales al llenado de la vejiga y respuestas normales cuando el paciente se levanta. La incontinencia por tenesmo vesical puede deberse a cualquiera de los siguientes mecanismos (figura 29.24):

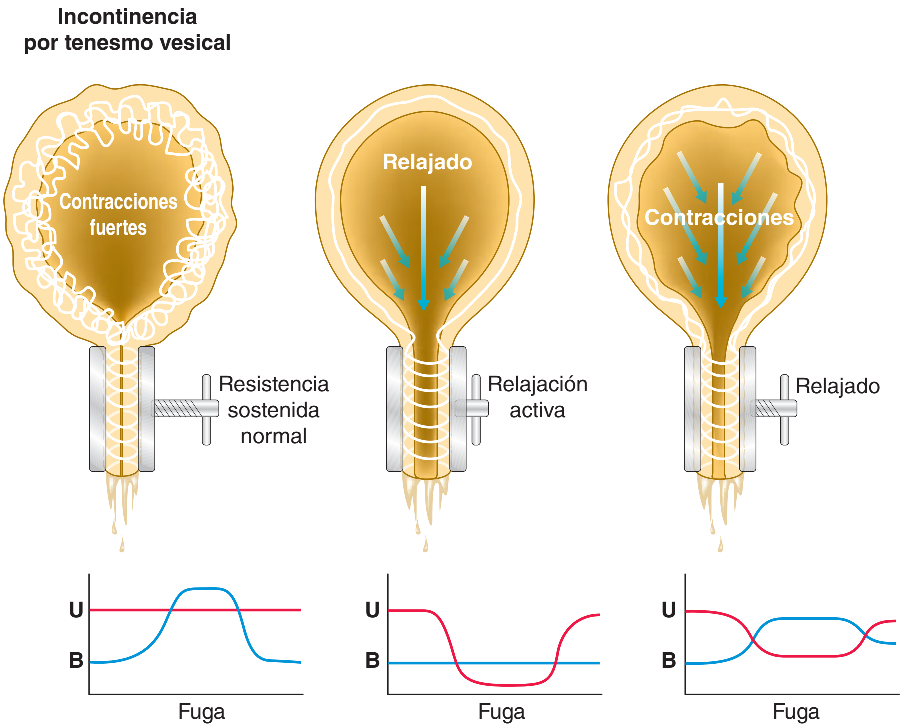
1. Sobreactividad del detrusor, con contracciones activas de éste que superan la resistencia uretral y llevan a filtración de orina.
2. Lo inverso exacto: presión constante del detrusor sin evidencia de sobreactividad del mismo, pero con inestabilidad uretral en que la presión uretral cae por debajo de la presión vesical, de modo que la filtración de orina ocurre sin la contracción del detrusor.
3. Una combinación de los dos mecanismos precedentes (la forma más común): alguna caída en la presión de cierre y algún aumento en la presión vesical. En estos casos, la caída en la presión uretral suele ser el factor iniciador.

C. Combinación de tensión e incontinencia por tenesmo vesical

En este trastorno clínico común, la perfilometría se usa para determinar la magnitud de cada componente (si la incontinencia es sobre todo tenesmo, sobre todo tensión, o ambos por igual). Como guía para el tratamiento, en ocasiones los estudios perfilométricos muestran que la incontinencia por tensión precipita la incontinencia por tenesmo vesical. Los elementos de tensión inician la fuga de orina en la uretra proximal, estimulando la respuesta del detrusor y la relajación esfintérica que termina con fuga completa de orina. Una vez que los componentes de la tensión se corrigen, desaparece el elemento de tenesmo. Esta combinación no puede detectarse por medios clínicos.

D. Incontinencia posprostatectomía

Después de la prostatectomía no suele haber presión positiva en toda la fosa prostática, presión de cierre mínima en el ápice de la próstata, ni presión normal o mayor que la nor-



▲ **Figura 29.24.** Tres mecanismos de incontinencia urinaria por tenesmo vesical. ***Izquierda:*** actividad normal del esfínter excedida por detrusor hiperactivo. ***Centro:*** detrusor normal, sin sobreactividad, pero uretra inestable con caída marcada en la presión uretral que lleva a fuga. ***Derecha:*** la combinación más común: algún aumento en la presión intravesical debida a hiperirritabilidad del detrusor relacionada con caída en la presión uretral por la relajación esfintérica. U, uretra; B, vejiga.

mal dentro del segmento del esfínter voluntario de la uretra membranosa. Es la longitud funcional del segmento esfintérico arriba del diafragma genitourinario el que determina el grado de incontinencia; la magnitud de la presión de cierre en el segmento voluntario del esfínter no influye en los síntomas del paciente. La presión alta también se registra casi siempre dentro del esfínter voluntario, a pesar de la creencia común de que lo que se denomina “incontinencia por causa iatrogénica” se debe a daño al esfínter voluntario, lo que no es cierto.

E. Disinergia detrusor/esfínter

En esta situación, los datos de estudios cistométricos son normales en la fase de llenado, con posible presión de cierre arriba del promedio. Sin embargo, la entidad patológica se vuelve clara cuando el paciente intenta orinar. La contracción del detrusor está relacionada con un aumento simultáneo en la presión de cierre uretral en lugar de una caída en la presión. Esto es un efecto directo de la sobreactividad del componente voluntario, que lleva a micción obstruida o velocidad de flujo baja e interrupción frecuente de la micción. Este fenómeno se ve con frecuencia en personas con lesiones supramedulares. Puede encontrarse también en otros trastornos diversos.

▶ Valor de los registros simultáneos

La medición de cada una de las variables fisiológicas descritas antes aporta información clínica útil. Un aumento en la presión intravesical tiene mayor importancia cuando se relaciona con la presión intraabdominal. La velocidad de flujo de la orina es más significativa si se registra junto con el volumen total orinado, además de la evidencia de contracción del detrusor. El perfil de presión uretral es más significativo cuando se relaciona con la presión vesical y con variaciones en la presión intraabdominal y la actividad muscular voluntaria. Para mayor utilidad clínica, todos los datos deben registrarse al mismo tiempo, de modo que el investigador pueda analizar la actividad que interviene en cada secuencia.

Como mínimo, un estudio urodinámico adecuado debe incluir registros de las presiones intravesical e intraabdominal (la presión real del detrusor es la presión intravesical menos la intraabdominal), presión uretral o electromiografía, velocidad de flujo y, si es posible, volumen orinado. Un estudio completo requiere los siguientes parámetros: presión intraabdominal, presión intravesical, presión esfintérica uretral en varios niveles (por lo general, dos), velocidad de flujo, volumen orinado, presión esfintérica anal (como función de actividad del piso pélvico) y electromiografía del esfínter estriado anal o uretral. Estos datos fisiológicos se deben registrar con el paciente quieto y también durante la actividad (aumento voluntario en la presión intraabdominal, cambios en el estado de llenado de la vejiga, contracción voluntaria de los músculos perineales o, de manera más completa, un ciclo entero que empieza con la vejiga vacía, continúa a través del llenado completo de la vejiga e inicio de la micción, y termina cuando la vejiga está vacía).

Los datos derivados de estudios urodinámicos son descriptivos de la función de las vías urinarias. La visualización simultánea de las vías urinarias inferiores mientras se hacen registros múltiples ofrece información más precisa acerca de los cambios patológicos que producen los síntomas. Por medio de cinefluoroscopia, el examinador puede observar la configuración de la vejiga, la base de la misma y la salida de dicha víscera durante el llenado (por lo general con medio radioopaco). La información obtenida puede correlacionarse entonces con el nivel de las sondas, los registros de presión y los cambios en el soporte del piso pélvico durante la micción. La cinefluoroscopia combinada y las mediciones de presión representan, por tanto, lo último en estudios urodinámicos.

VIDEOURODINÁMICA

Incluye el uso de fluoroscopia con medición concurrente de presión vesical y uretral. Aunque la urodinámica simple puede llevar al diagnóstico en muchos casos, el uso de videourodinámica es esencial cuando la evaluación simultánea de la estructura y la función es necesaria para hacer el diagnóstico. La medición simultánea de presión con visualización fluoroscópica reduce la posibilidad de malinterpretar los datos, ya que se reduce al máximo el error atribuible a artefactos. Además, el estudio está disponible en videocinta, de modo que puede revisarse para volver a estudiar porciones particulares de la exploración. McGuire y colaboradores han mostrado que la combinación de imágenes radiográficas y estudios urodinámicos es muy valiosa en diversas situaciones, incluyendo la incontinencia masculina y femenina, trastornos neurológicos, evaluación de distensibilidad de la vejiga y obstrucción de la salida de ésta. En trastornos neurológicos u obstructivos, la evaluación de la distensibilidad de la vejiga es de gran importancia porque la distensibilidad deficiente está relacionada con riesgo directo para la función ureteral y renal. Durante la urodinámica simple pueden ocurrir fuga o filtración no detectada por la uretra o reflujo vesicoureteral, y ambos pueden permitir que la distensibilidad del detrusor parezca mejor de lo que es en realidad, porque actúan como una válvula de escape para reducir la presión vesical. La evaluación de la distensibilidad mediante fluoroscopia evita estos problemas (figura 29.25).

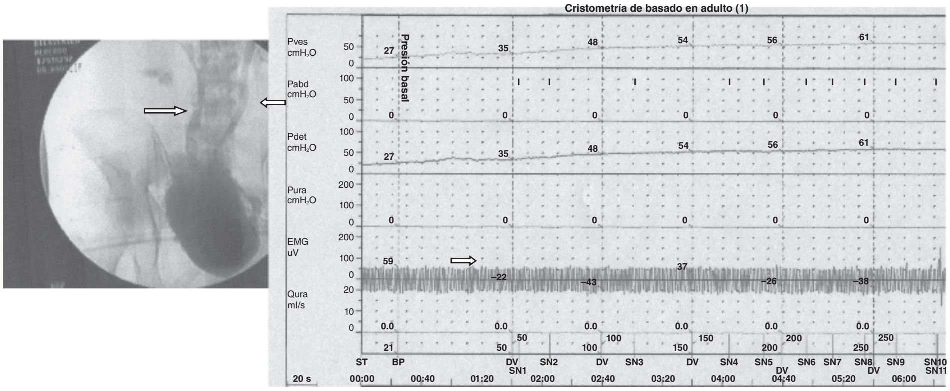
▶ Equipo videourodinámico

Los videoestudios urodinámicos pueden realizarse con casi cualquier unidad fluoroscópica, siempre y cuando la mesa pueda inclinarse para colocar al paciente en posición erguida. El tiempo de fluoroscopia suele ser de menos de un minuto, con exposición radiográfica mínima. La máquina urodinámica está equipada con sistema de video que permite la captura y reproducción lenta de imágenes y la correlación de la presión con eventos como tensionar los músculos y toser, con las imágenes fluoroscópicas.

▶ Indicaciones para videourodinámica

La evaluación videourodinámica está indicada cuando el diagnóstico no se puede lograr mediante el uso de pruebas urodinámicas estándar. La videourodinámica es muy útil en la evaluación de incontinencia en mujeres y en varios trastornos neurológicos y obstructivos.

En mujeres con incontinencia urinaria, además de la evaluación de la función vesical y esfintérica, la videourodiná-



▲ **Figura 29.25.** Estudio de videourodinámica que muestra reflujo ureteral bilateral e incontinencia urinaria en una pequeña vejiga contraída. La distensibilidad de la vejiga es deficiente; sin embargo, está enmascarada por el reflujo y la fuga de orina.

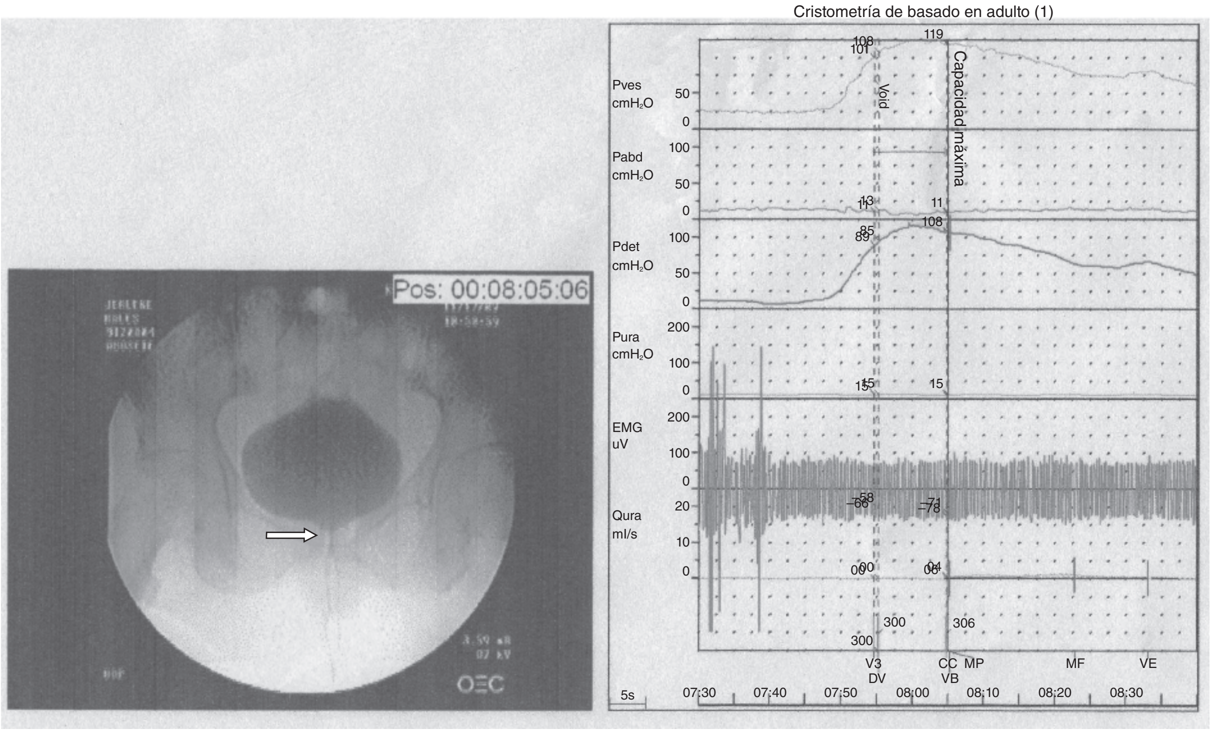


Figura 29.26. Estudio videourodinámico después de soporte pubovaginal en una paciente con retención urinaria. La gráfica muestra presión miccional elevada y dilatación de la uretra proximal arriba del soporte durante la micción.

mica proporciona información valiosa acerca de datos anatómicos, como grado de hipermovilidad uretral y cualquier prolapso relacionado que pueda enmascarar la incontinencia por tensión coexistente.

El diagnóstico de obstrucción uretral en mujeres puede ser muy difícil con métodos urodinámicos estándar. El diagnóstico puede derivarse con mucho mayor facilidad mediante el uso de videourodinámica porque, además de la presión elevada del detrusor durante la micción, es posible documentar el nivel de obstrucción (figura 29.26).

En trastornos neurológicos y obstructivos, se considera que la evaluación de la distensibilidad de la vejiga es la parte más importante de la evaluación vesical, porque la mala distensibilidad se relaciona con riesgo directo a las funciones ureteral y renal. La distensibilidad deficiente, con su efecto detrimental sobre la función renal, puede estar enmascarado por reflujo vesicoureteral o filtración por la uretra. Ambos pueden verse con facilidad en la fluoroscopia (figura 29.25).

PRESIÓN DE PUNTO DE FUGA

El doctor McGuire y sus colaboradores merecen un gran reconocimiento, pues popularizaron el uso de la medición de la presión de punto de fuga. Ellos desarrollaron y definieron esta medición con base en videoestudios urodinámicos hechos a lo largo de muchos años en una amplia sección transversal de pacientes con varios tipos de incontinencia y trastornos neurogénicos.

Hay dos pruebas de presión de punto de fuga que miden diferentes aspectos de la función de las vías urinarias inferiores: la presión de punto de fuga de la vejiga o el detrusor (DLPP) y la abdominal o de Valsalva.

Presión de punto de fuga del detrusor

Se trata de una medida de la presión del detrusor requerida para inducir la fuga a través de la uretra. Mide la distensibilidad de la vejiga. Cuanto más elevada es la DLPP, peor es la distensibilidad. No resulta muy útil determinar si existe obstrucción o no, ni caracterizar la contractilidad de la vejiga. Ambas se miden mediante estudios de flujo de presión.

A finales de la década de 1970, McGuire y su grupo de Michigan observaron que los niños mielodisplásicos con presión de fuga de detrusor de 40 cmH_2O o más en el instante de la fuga desarrollaban de manera invariable enfermedad de las vías superiores si no se les trataba. Estos datos se confirmaron más adelante mediante otro estudio retrospectivo del mismo grupo, donde se mostró que todos los niños con vías superiores anormales tenían muy mala distensibilidad vesical. Ya que no era probable que la distensibilidad deficiente alterara la función ureteral, a menos que la resistencia a la salida fuera alta, parecía probable que la resistencia a la salida elevada llevara al desarrollo de distensibilidad deficiente, en primer lugar. Más aún, Wang y colaboradores han demostrado que el control de la presión del detrusor debajo de 40 cmH_2O prevenía el desarrollo de enfermedad de las vías urinarias superiores en niños mielodisplásicos.

En niños con DLPP elevada y mala distensibilidad, la dilatación uretral producía la caída inmediata en la presión de punto de fuga y, de manera sorprendente, la mejora gradual pero significativa en la distensibilidad de la vejiga.

Presión de punto de fuga abdominal/de Valsalva

Esta prueba mide la capacidad de la uretra para resistir la presión abdominal como fuerza expulsora. Esto suele ser igual a la presión del detrusor más la presión abdominal generada por la maniobra de Valsalva. McGuire y colaboradores mostraron que la ALPP baja está relacionada con mala función esfintérica intrínseca (deficiencia esfintérica intrínseca); sin embargo, esto no tiene relación con la presión máxima de cierre uretral medida de manera simultánea, o esta relación es muy escasa. Creían que la medición de la presión intraluminal uretral, sobre todo en la zona de presión alta, no podía indicar si la uretra es buena o mala.

Al parecer, la presión abdominal requerida para inducir fuga es inversamente proporcional a la debilidad uretral. Una uretra normal no tiene fuga a ninguna presión alcanzable, mientras que una uretra muy mala tiene fugas a presión muy baja. Entre estos dos puntos se ubican la mayoría de los pacientes incontinentes.

Aunque esta prueba se usa de manera amplia para evaluar a los pacientes con incontinencia urinaria, tiene fallas inherentes que es necesario atender, incluido el volumen de la vejiga, el prolapso pélvico de órganos y la capacidad del individuo para generar la presión necesaria para completar la prueba.

El volumen en la vejiga es muy importante, porque una vejiga vacía no tiene fuga y una muy llena puede inducir un componente de detrusor pronunciado que puede hacer que una buena uretra parezca muy mala. La medición de la ALPP debe hacerse a un volumen moderado, entre 200 y 250 ml.

El prolapso pélvico de órganos puede disipar el efecto de la presión abdominal en la uretra y enmascarar la incontinencia por tensión. Es muy importante determinar si existe prolapso genital y, si está presente, el prolapso debe reducirse para interpretar de manera apropiada la presión de punto de fuga.

Cómo medir la presión abdominal del punto de fuga

La vejiga se llena con lentitud a casi 200 ml, mientras el paciente está en posición erguida. Se pide al sujeto que haga una maniobra de Valsalva progresiva, hasta que tenga fuga. Si no se puede encontrar fuga con la maniobra de Valsalva, entonces puede probarse la tos repetitiva. Si aún no se ve fuga, se repite lo mismo a un volumen más elevado. En ausencia de prolapso pélvico de órganos, la presión de punto de fuga baja de 65 cmH_2O o menos indica deficiencia esfintérica intrínseca. Una presión de punto de fuga elevada de 100 o más suele relacionarse con hipermovilidad uretral.

BIBLIOGRAFÍA

Uretra y vejiga

Aboseif SR *et al.*: Continence mechanism of the ileal neobladder in women. A urodynamic study. World J Urol 1998; 16(6):400-404.

Abrams P: Managing lower urinary tract symptoms in older men. Br Med J 1995; 310:1113.

Abrams P: Objective evaluation of bladder outlet obstruction. Br J Urol 1995; 76(Suppl 1):11.

Abrams P: Lower urinary tract symptoms in women: Who to investigate and how. Br J Urol 1997; 80(Suppl 1):43.

Abrams P *et al.*; Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society: The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology 2003; 61(1):37-49.

Artibani W: Diagnosis and significance of idiopathic overactive bladder. Urology 1997; 50(6A, Suppl):25.

Awad SA *et al.*: Urethral pressure profile in female stress incontinence. J Urol 1978; 120:475.

Bazeed MA *et al.*: Histochemical study of urethral striated musculature in the dog. J Urol 1982; 128:406.

Beck RP *et al.*: Intraurethral-intravesical cough-pressure spike differences in 267 patients surgically cured of genuine stress incontinence of urine. Obstet Gynecol 1988; 72:302.

Berger Y *et al.*: Urodynamic findings in Parkinson's disease. J Urol 1987; 138:836.

Borirakchanyavat S *et al.*: Continence mechanism of the isolated female urethra. An anatomical study of the intrapelvic somatic nerves. J Urol 1997; 158(3, Pt 1):822-826.

Bruschini H *et al.*: Effect of urethral stretch on urethral pressure profile. Invest Urol 1977; 15:107.

Bruskewitz R, Raz S: Urethral pressure profile using microtip catheter in females. Urology 1979; 14:303.

Bump RC *et al.*: Dynamic urethral pressure profilometry pressure transmission ratio determinations after continence surgery: Understanding the mechanism of success, failure, and complications. Obstet Gynecol 1988; 72:870.

Cameron AP *et al.*: Combination drug therapy improves compliance of the neurogenic bladder. J Urol 2009; 182(3):1062-1067.

Cardenas DD *et al.*: Residual urine volumes in patients with spinal cord injury: Measurement with a portable ultrasound instrument. Arch Phys Med Rehabil 1988; 69:514.

Cho SY *et al.*: The clinical significance of poor bladder compliance. Neurourol Urodyn 2009; 28(8):1010-1014.

Coolsaet B: Bladder compliance and detrusor activity during the collection phase. Neurourol Urodyn 1985; 4:263.

DeGroat WC: A neurologic basis for the overactive bladder. Urology 1997; 50(6A, Suppl):36.

Desai P: Bladder pressure studies combined with micturating cystourethrography. Radiography 1985; 52:2.

Desmond AD, Ramayya GR: The adaptation of urethral pressure profiles to detect sphincter incompetence and sphincter obstruction using a microcomputer. J Urol 1987; 137:457.

Dwyer PL, Rosamilia A: Evaluation and diagnosis of the overactive bladder. Clin Obstet Gynecol 2002; 45:193.

Glen ES *et al.*: Urethral closure pressure profile measurements in female urinary incontinence. Acta Urol Belg 1984; 52:174.

Gosling JA *et al.*: A comparative study of the human external sphincter and periurethral levator ani muscles. Br J Urol 1981; 53:35.

Graber P *et al.*: Effect of abdominal pressure rise on the urethral profile: An experimental study on dogs. Invest Urol 1974; 12:57.

Griffiths D: Clinical aspects of detrusor instability and the value of urodynamics: A review of the evidence. Eur Urol 1998; 34(Suppl 1):13.

Harvey MA, Versi E: Predictive value of clinical evaluation of stress urinary incontinence: A summary of the published literature. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2001; 12:31.

Henriksson L *et al.*: The urethral pressure profiles in continent and stress-incontinent women. Scand J Urol Nephrol 1979; 13:5.

Henriksson L *et al.*: Combined urethrocystometry and cinefluorography in continent and incontinent women. Radiology 1979; 130:607.

Jepsen JV, Bruskewitz RC: Comprehensive patient evaluation for benign prostatic hyperplasia. Urology 1998; 51(4A, Suppl):13.

Jonas U, Klotter HJ: Study of three urethral pressure recording devices: Theoretical considerations. Urol Res 1978; 6:119.

Kelly MJ *et al.*: Transurethral incision of the prostate: A preoperative and postoperative analysis of symptoms and urodynamic findings. J Urol 1989; 142:1507.

Kim YH *et al.*: Bladder leak point pressure: The measure for sphincterotomy success in spinal cord injured patients with external detrusor-sphincter dyssynergia. J Urol 1998; 159:493.

Koefoot RB Jr, Webster GD: Urodynamic evaluation in women with frequency, urgency symptoms. Urology 1983; 21:648.

Koelbl H, Bernaschek G: A new method for sonographic urethrocystography and simultaneous pressure-flow measurements. Obstet Gynecol 1989; 74:417.

Langer R *et al.*: Detrusor instability following colposuspension for urinary stress incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95:607.

Lim CS, Abrams P: The Abrams-Griffiths nomogram. World J Urol 1995; 13:34.

Lose G: Urethral pressure measurement. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1997; 166:39.

McGuire EJ: The role of urodynamic investigation in the assessment of benign prostatic hypertrophy. J Urol 1992; 148:1133.

McGuire EJ *et al.*: Leak-point pressures. Urol Clin North Am 1996; 23:253.

Narayan P *et al.*: Neuroanatomy of the external urethral sphincter implications for urinary continence preservation during radical prostate surgery. J Urol 1995; 153(2):337-341.

Nevéus T *et al.*: The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. J Urol 2006; 176(1):314-324.

Nørgaard JP *et al.*: Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. International Children's Continence Society. Br J Urol 1998; 81(Suppl 3):1.

Ouslander J *et al.*: Simple versus multichannel cystometry in the evaluation of bladder function in an incontinent geriatric population. J Urol 1988; 140:1482.

Saxton HM: Urodynamics: The appropriate modality for the investigation of frequency, urgency, incontinence, and voiding difficulties. Radiology 1990; 175:307.

Schafer W: Analysis of bladder-outlet function with the linearized passive urethral resistance relation, linPURR, and a disease-specific approach for grading obstruction: From complex to simple. World J Urol 1995; 13:47.

Schafer W: Principles and clinical application of advanced urodynamic analysis of voiding function. Urol Clin North Am 1990; 17:553.

Schmidt RA *et al.*: Recording urethral pressure profile. Urology 1977; 10:390.

Schmidt RA *et al.*: Urethral pressure profilometry with membrane catheter compared with perfusion catheter systems. Urol Int 1978; 33:345.

Schmidt RA, Tanagho EA: Urethral syndrome or urinary tract infection? Urology 1981; 18:424.

Snyder JA, Lipsitz DU: Evaluation of female urinary incontinence. Urol Clin North Am 1991; 18:197.

Sullivan MP *et al.*: Micturitional urethral pressure profilometry. Urol Clin North Am 1996; 23:263.

Tanagho EA *et al.*: Urethral resistance: Its components and implications. 2. Striated muscle component. Invest Urol 1969; 7:136.

Tanagho EA: Interpretation of the physiology of micturition. In: Hinman F Jr (ed) Hydrodynamics. Thomas, 1971.

Tanagho EA: Vesicourethral dynamics. En: Lutzeyer W, Melchior H (eds) Urodynamics. Springer-Verlag, 1974.

Tanagho EA: Membrane and microtransducer catheters: Their effectiveness for profilometry of the lower urinary tract. Urol Clin North Am 1979; 6:110.

Tanagho EA: Neurophysiology of urinary incontinence. In: Cantor EB (ed.) Female Urinary Stress Incontinence. Thomas, 1979.

Tanagho EA: Urodynamics of female urinary incontinence with emphasis on stress incontinence. J Urol 1979; 122:200.

Tanagho EA, Jones U: Membrane catheter: Effective for recording pressure in lower urinary tract. Urology 1977; 10:173.

Tanagho EA, Miller ER: Functional considerations of urethral sphincteric dynamics. J Urol 1973; 109:273.

Turner WH, Brading AF: Smooth muscle of the bladder in the normal and the diseased state: Pathophysiology, diagnosis and treatment. Pharmacol Ther 1997; 75:77.

Van Geelen JM et al: The clinical and urodynamic effects of anterior vaginal repair and Burch colposuspension. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:137.

Versi E: Discriminant analysis of urethral pressure profilometry data for the diagnosis of genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97:251.

Woodside JR, McGuire EJ: A simple inexpensive urodynamic catheter. J Urol 1979; 122:788.

Yalla SV *et al.*: Striated sphincter participation in distal passive urinary continence mechanisms: Studies in male subjects deprived of proximal sphincter mechanism. J Urol 1979; 122:655.

Velocidad de flujo urinario

Bates CP *et al.*: Synchronous cine-pressure-flow cystourethrography with special reference to stress and urge incontinence. Br J Urol 1970; 42:714.

Gleason DM, Bottaccini MR: Urodynamic norms in female voiding. 2. Flow modulation zone and voiding dysfunction. J Urol 1982; 127:495.

Griffiths D: Basics of pressure-flow studies. World J Urol 1995; 13:30.

Griffiths DJ: Pressure-flow studies of micturition. Urol Clin North Am 1996; 23:279.

Jensen KM-E *et al.*: Relationship between uroflowmetry and prostatism. Proc Int Continence Soc 1985; 15:134.

Jørgensen JB, Jensen KM: Uroflowmetry. Urol Clin North Am 1996; 23:237.

Kavia RB *et al.*: Urinary retention in women. BJU Int 2006; 97(2): 281-287.

Kavia R *et al.*: A functional magnetic resonance imaging study of the effect of sacral neuromodulation on brain responses in women with Fowler's syndrome. BJU Int 2010; 105(3):366-372.

Meyhoff HH *et al.*: The effects of transurethral resection on the urodynamics of prostatism. J Urol 1989; 142:785.

Nording J: A clinical view of pressure-flow studies. World J Urol 1995; 13:70.

Siroky MB *et al.*: The flow rate nomogram. 2. Clinical correlation. J Urol 1980; 23:208.

Siroky MB: Interpretation of urinary flow rates. Urol Clin North Am 1990; 17:537.

Stubbs AJ, Resnic MI: Office uroflowmetry using maximum flow rate purge meter. J Urol 1979; 122:62.

Tanagho EA, McCurry E: Pressure and flow rate as related to lumen caliber and entrance configuration. J Urol 1971; 105:583.

Van Mastrigt R, Kranse M: Analysis of pressure-flow data in terms of computer-derived urethral resistance parameters. World J Urol 1995; 13:40.

Electromiografía

Colstrup H *et al.*: Urethral sphincter EMG activity registered with surface electrodes in the vagina. Neurourol Urodyn 1985; 4:15.

King DG, Teague CT: Choice of electrode in electromyography of external urethral and anal sphincter. J Urol 1980; 124:75.

Koyanagi T *et al.*: Experience with electromyography of the external urethral sphincter in spinal cord injury patients. J Urol 1982; 127:272.

Nielsen KK *et al.*: A comparative study of various electrodes in electromyography of the striated urethral and anal sphincter in children. Br J Urol 1985; 57:557.

Siroky MB: Electromyography of the perineal floor. Urol Clin North Am 1996; 23:299.

Steward JE *et al.*: Quantitative evaluation of electrodes for external urethral sphincter electromyography during bladder-to-urethral guarding reflex. World J Urol 2010; 28(3):365-371.

Pruebas urodinámicas

Barrent DM, Wein AJ: Flow evaluation and simultaneous external sphincter electromyography in clinical urodynamics. J Urol 1981; 125:538.

Blaivas JG: Multichannel urodynamic studies. Urology 1984; 23:421.

Blaivas JG *et al.*: The role of urodynamic testing in the evaluation of subtle neurologic lesions. Neurourol Urodyn 1985; 4:211.

Blaivas JG: Multichannel urodynamic studies in men with benign prostatic hyperplasia: Indications and interpretation. Urol Clin North Am 1990; 17:543.

Blaivas JG, Fischer DM: Combined radiographic and urodynamic monitoring: Advances in technique. J Urol 1981; 125:693.

Cassidenti AP, Ostergard DR: Multichannel urodynamics: Ambulatory versus standard urodynamics. Curr Opin Obstet Gynecol 1999; 11:485.

Daneshgari F: Valsalva leak point pressure: Steps toward standardization. Curr Urol Rep 2001; 2:388.

Everaert K *et al.*: Urodynamic assessment of voiding dysfunction and dysfunctional voiding in girls and women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2000; 11:254.

Gasthuisberg KU, Vereecken RL: A critical view on the value of urodynamics in non-neurogenic incontinence in women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2000; 11:188.

Gerber GS: The role of urodynamic study in the evaluation and management of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Urology 1996; 48:668.

Kulseng-Hanssen S: Reliability and validity of stationary cystometry, stationary cysto-urethrometry and ambulatory cysto-urethrovaginometry. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1997; 166:33.

Lane TM, Shah PJ: Leak-point pressures. BJU Int 2000; 86:942.

Lewis P, Abrams P: Urodynamic protocol and central review of data for clinical trials in lower urinary tract dysfunction. BJU Int 2000; 85(Suppl 1):20.

Massey A, Abrams P: Urodynamics of the female lower urinary tract. Urol Clin North Am 1985; 12:231.

McGuire EJ, Woodside JR: Diagnostic advantages of fluoroscopic monitoring during urodynamic evaluation. J Urol 1981; 125:830.

McLellan A, Cardozo L: Urodynamic techniques. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2001; 12:266.

O'Donnell PD: Pitfalls of urodynamic testing. Urol Clin North Am 1991; 18:257.

Sand PK *et al.*: Uninhibited urethral relaxation: An unusual cause of incontinence. Proc Int Continence Soc 1985; 15:117.

Schafer W: Urethral resistance? Urodynamic concepts of physiological and pathological bladder outlet function during voiding. Neurourol Urodyn 1985; 4:161.

Schafer W *et al.*: Good urodynamic practices: Uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. Neurourol Urodyn 2002; 21(3):261-274.

Siroky MB: Urodynamic assessment of detrusor denervation and areflexia. World J Urol 1984; 2:181.

Sutherst JR, Brown MC: Comparison of single and multichannel cystometry in diagnosing bladder instability. Br Med J 1984; 288:1720.

Tanagho EA: Membrane and microtransducer catheters: Their effectiveness for profilometry of the lower urinary tract. Urol Clin North Am 1979; 6:110.

Thüroff JW: Mechanism of urinary continence: Animal model to study urethral responses to stress conditions. J Urol 1982; 127:1202.

Turner-Warwick R, Brown AD: A urodynamic evaluation of urinary incontinence in the female and its treatment. Urol Clin North Am 1979; 6:203.

Turner-Warwick R, Milroy E: A reappraisal of the value of routine urological procedures in the assessment of urodynamic function. Urol Clin North Am 1979; 6:63.

Van Waalwijk van Doorn ES et al: Ambulatory urodynamics: Extramural testing of the lower and upper urinary tract by Holter monitoring of cystometrogram, uroflowmetry, and renal pelvic pressures. Urol Clin North Am 1996; 23:345.

Wein AJ *et al.*: Effects of bethanechol chloride on urodynamic parameters in normal women and in women with significant residual urine volumes. J Urol 1980; 124:397.

Videourodinámica

McGuire EJ *et al.*: Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: A follow up study. J Urol 1983; 129:183.

McGuire EJ *et al.*: Clinical assessment of urethral sphincter. J Urol 1993; 150:1452-1454.

McGuire EJ, Woodside JR: Diagnostic advantages of fluoroscopic monitoring during urodynamic evaluation. J Urol 1981; 125: 830.

Sinha D *et al.*: Value of leak point pressure study in women with incontinence. J Urol 2006; 176(1):186-188; discussion 188.

Türker P *et al.*: The presence of transurethral cystometry catheter and type of stress test affect the measurement of abdominal leak point pressure (ALPP) in women with stress urinary incontinence (SUI). Neurourol Urodyn 2010; 29(4):536-539.

Wang SC *et al.*: A bladder pressure management system for myelodysplasia-clinical outcome. J Urol 1988; 140:1499-1502.

White T *et al.*: Correlation of maximum urethral closure pressure with Valsalva leak point pressure using air-charged urodynamic catheters. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2009; 20(9): 1109-1112.

30

Incontinencia urinaria

Tom F. Lue, MD, FACS, ScD (Hon); Emil A. Tanagho, MD

Se estima que 45.2, 10.7, 8.2 y 21.5% de la población mundial en 2008 (4 300 millones) estaba afectado al menos por un síntoma de vías urinarias inferiores (LUTS), vejiga sobreactiva (OAB), incontinencia urinaria y obstrucción de la salida de LUTS/vejiga (BOO), respectivamente (Irwin, *et al.*, 2011). La incontinencia urinaria es un problema importante de salud y su costo total directo e indirecto tan sólo en Estados Unidos se estimó en 19 500 millones de dólares en 2000, de los cuales 75% fue para el tratamiento de mujeres con este trastorno. La incontinencia también produce morbilidad sicológica y médica, lo que afecta de manera significativa la calidad de vida relacionada con la salud, de manera similar a otros trastornos médicos crónicos como osteoporosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y accidente cerebrovascular. La prevalencia general de la incontinencia en mujeres se reporta en 38%, y aumenta con la edad de 20 a 30% durante los primeros años de la vida adulta, a casi 50% en la vejez (Anger, *et al*, 2006; Hawkins, *et al.*, 2010). Recientes avances en la comprensión de la fisiopatología, además del desarrollo de farmacoterapias novedosas para incontinencia por tenesmo vesical (UI), por tensión y combinada, ha redefinido el cuidado contemporáneo de este grupo de pacientes.

Para facilitar las comparaciones entre resultados y permitir la comunicación eficaz por parte de los investigadores, la International Continence Society (ICS) ha propuesto una terminología estándar para describir síntomas, signos, trastornos y datos urodinámicos, además de tratamientos (Abrams, *et al.*, 2003). La ICS define el síntoma de incontinencia urinaria como “la queja por cualquier pérdida involuntaria de orina”. También se recomienda, cuando se describe la incontinencia, especificar factores relevantes como tipo, gravedad, factores precipitantes, trascendencia social, efecto sobre la higiene y calidad de vida, medidas usadas para contener la fuga y si la persona que experimenta incontinencia desea ayuda o no.

FISIOPATOLOGÍA

La incontinencia puede ser temporal o crónica. La temporal puede ocurrir después del parto o durante una infección aguda de vías urinarias inferiores, y suele resolverse de manera espontánea. La crónica puede deberse a varias causas y a menudo es persistente y progresiva. Desde la perspectiva funcional y anatómica, por intuición puede considerarse a las vías urinarias inferiores como un sistema de dos partes: la vejiga urinaria como un depósito y la salida de la vejiga como un mecanismo esfintérico. La incontinencia se presenta cuando una de estas partes, o ambas, funciona mal. Aquí se analizan varios tipos comunes: incontinencia urinaria por tensión (SUI), por tenesmo vesical y combinada (MUI), incontinencia neuropática y por sobreflujo (OI).

MÉTODO GENERAL

El comité científico de la 4th International Consultation on Incontinence recomendó un algoritmo por pasos para el tratamiento de la incontinencia en hombres y mujeres (Abrams, *et al.*, 2010). En principio, el comité recomienda un tratamiento inicial y un algoritmo de tratamiento especializado para todos los tipos de incontinencia. En la evaluación inicial se debe identificar el grupo de incontinencia complicado para tratamiento especializado. Esto incluye incontinencia recurrente o total, incontinencia relacionada con dolor, hematuria, infección recurrente, irradiación de la próstata y cirugía pélvica radical, sospecha de fístula y orina residual significativa después de la micción. Conviene considerar los siguientes grupos para el tratamiento inicial: incontinencia por tensión, incontinencia por tenesmo vesical e incontinencia con síntomas combinados. La evaluación clínica inicial debe incluir puntuaciones de síntomas generales, urinarios y del piso pélvico, además de calidad de vida, deseo de tratamiento, exploración física, análisis de orina y orina residual después de la micción. El tratamiento inicial consta de intervención en el estilo de vida, entrenamiento de la vejiga y el músculo del piso pélvico, además de productos de la incontinencia y medicamentos. El manejo especializado se recomienda para pacientes que no obtengan buenos resultados con los tratamientos ya mencionados, o quienes tengan trastornos especiales. La evaluación incluye imagenología de vías urinarias, urodinámica y cistouretroscopia, y para esos pacientes se recomiendan tratamientos más invasivos, como cirugía, neuromodulación y prótesis.

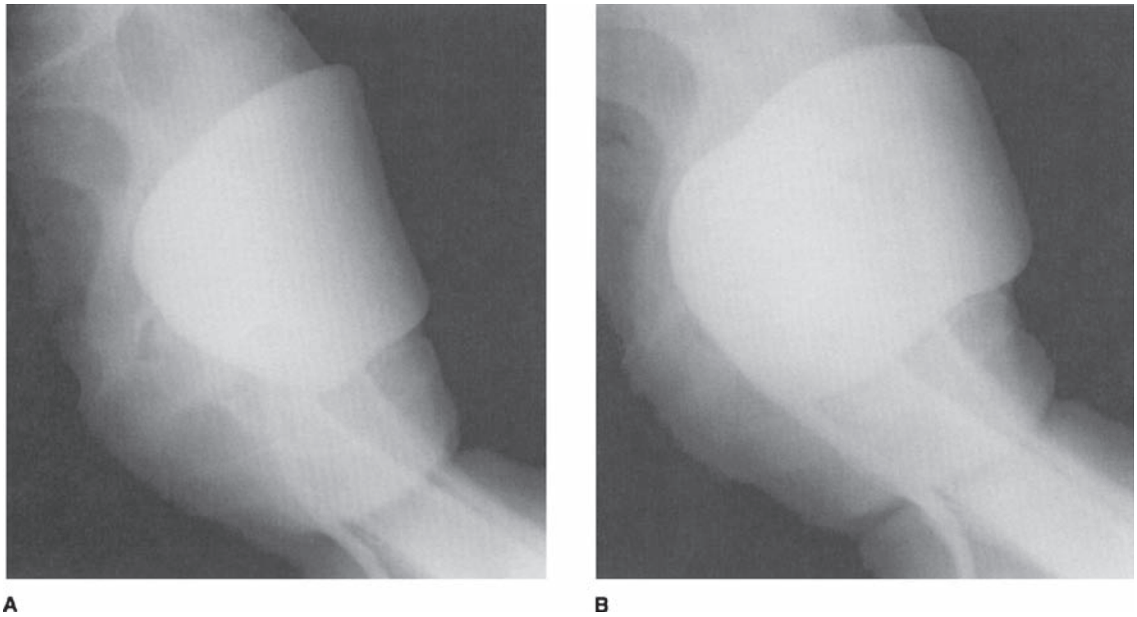
INCONTINENCIA URINARIA POR TENSIÓN

La ICS la define como fuga involuntaria de orina por esfuerzo o ejercicio, o por toser o estornudar. En hombres, la incontinencia por tensión se debe sobre todo a cirugía (p. ej., después de prostatectomía radical) o traumatismo en el esfínter del cuello vesical o uretral. Las causas de incontinencia por tensión en mujeres son más complicadas y un poco controvertidas; por tanto, el siguiente análisis se relaciona sobre todo con la incontinencia femenina por tensión. Casi todos los casos de incontinencia por tensión ocurren en mujeres después de la mitad de la vida (con partos vaginales repetidos y obstruidos). Suelen ser resultado de debilidad, disrupción (o ambos) del músculo y los ligamentos del piso pélvico, lo que lleva a soporte deficiente de la unidad esfintérica vesicouretral. Suele verse aumento en la presión de cierre uretral durante el llenado de la vejiga; cuando las pacientes se ponen de pie, o en eventos que provocan tensión, como toser, estornudar o pujar. Durante el ejercicio, la transmisión de presión pasiva por mayor tensión abdominal y la contracción refleja del mecanismo esfintérico aumentan la resistencia uretral para prevenir fuga de orina.

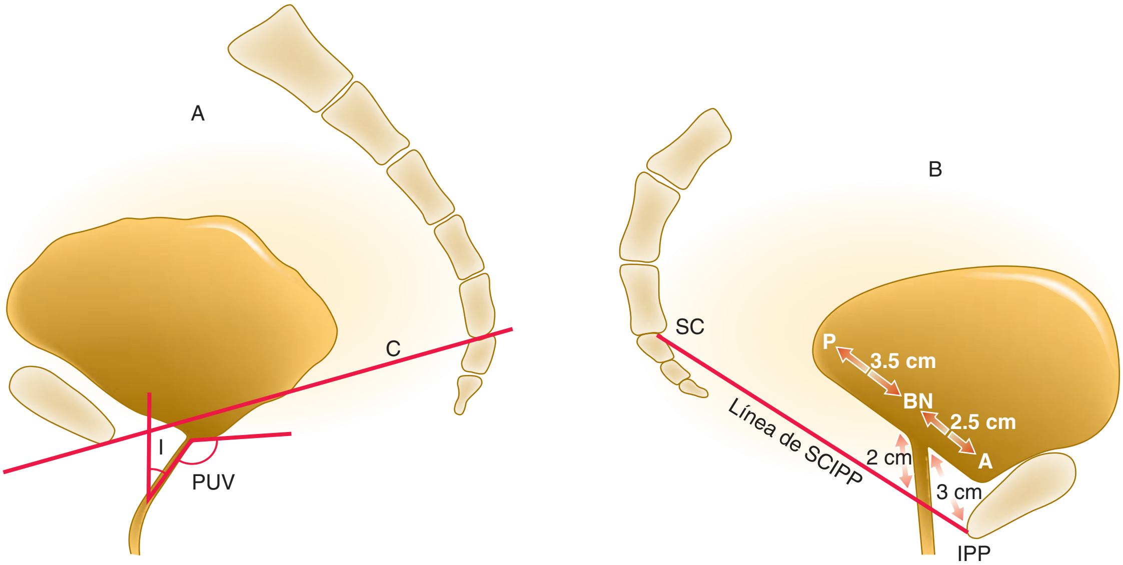
Anatomía

Se considera que la incontinencia por tensión es causada por dos déficits anatómicos importantes: hipermovilidad de la unidad esfintérica y deficiencia intrínseca del esfínter. En la hipermovilidad, la suposición es que la estructura intrínseca del propio esfínter está intacta. Se reduce su eficiencia de cierre por la excesiva movilidad y pérdida de soporte. Por tanto, la característica anatómica de incontinencia por tensión es hipermovilidad o una posición más inferior del segmento vesicouretral (o una combinación de los dos factores) (figura 30.1). Por otra parte, algunas mujeres que se han sometido a varias operaciones retropúbicas o uretrales tienen mecanismo esfintérico intrínseco deficiente, caracterizado por cuello vesical abierto y uretra proximal en descanso, con descenso mínimo o ausente durante la tensión. No obstante, muchas pacientes mantienen la continencia normal con hipermovilidad, y en un estudio reciente de resonancia magnética nuclear (MRI) dinámica no se encontró correlación entre descenso perineal y los síntomas de incontinencia urinaria del paciente (Broekhuis, *et al.*, 2010). Por tanto, la opinión contemporánea sugiere que todas las mujeres con incontinencia por tensión tienen algún grado de deficiencia intrínseca del esfínter.

Las relaciones entre la uretra, la base de la vejiga y varios puntos óseos han sido objeto de mucho estudio. Durante muchos años, el ángulo vesicouretral posterior se ha considerado un factor clave que indica la presencia de incontinencia anatómica por tensión. Sin embargo, algunos autores han destacado el eje de inclinación (el ángulo entre la línea uretral y el plano vertical). Otros investigadores destacan referencias óseas en la pelvis en sus descripciones de la relación entre la base de la vejiga y la unión vesicouretral al punto púbico inferior sacrococcígeo (figura 30.2).



▲ **Figura 30.1.** Cistogramas laterales en una mujer de 53 años de edad con incontinencia por tensión. ***A:*** prequirúrgica, relajada. Obsérvese la unión vesicouretral un poco baja. El ángulo vesicouretral posterior está cerca de lo normal. ***B:*** con tensión, se muestra excesiva movilidad hacia abajo y posterior del segmento vesicouretral. Casi desaparece el ángulo posterior.



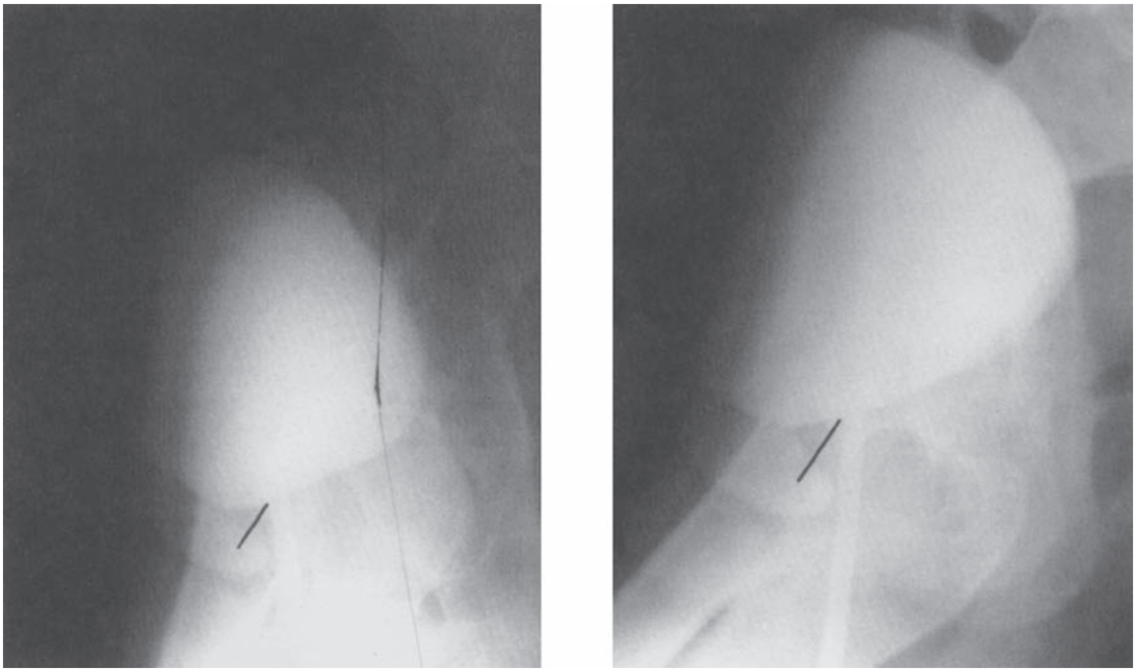
▲ **Figura 30.2.** Diagrama que representa: (**A**) los ángulos considerados cuando se evalúa la adecuación del soporte de la vejiga (ángulo vesicouretral posterior, ángulo de inclinación), y (**B**) la "línea de SCIPP" (punto púbico inferior sacrococcígeo) y su relación con la base de la vejiga y el segmento vesicouretral como referencia para el soporte pélvico adecuado.

Estas descripciones ilustran que la posición anatómica anormal y la movilidad excesiva son elementos esenciales en el diagnóstico de incontinencia por tensión debida a hipermovilidad. Para evaluar este aspecto de la incontinencia, se recomienda un estudio cistográfico simplificado (un histograma lateral con una sonda uretral en el lugar). Con el paciente recostado sobre la mesa plana de radiografía, se obtiene una placa lateral, primero en descanso para determinar la posición del segmento vesicouretral en relación con el hueso púbico y luego con tensión para evaluar su grado de movilidad (figuras 30.3 y 30.4). Por lo general, la unión vesicouretral está opuesta al tercio inferior del hueso púbico y se mueve 0.5 a 1.5 cm con la tensión. Esta demostración de posición anormal o movilidad excesiva del segmento vesicouretral es útil para identificar la causa de la incontinencia urinaria.

El perfil de presión uretral es una medida de la actividad del esfínter externo. Un perfil estático muestra el tono en reposo de ambos componentes del mecanismo esfintérico (véase la figura 30.5); un perfil dinámico ofrece las respuestas a estos elementos esfintéricos a varias actividades, como aumento en el volumen de la vejiga, posición erguida (figura 30.6), tensión prolongada de pujar o tensión súbita de toser y estornudar (figura 30.7). Por lo general, la presión uretral de cierre (la diferencia neta entre las presiones intrauretral e intravesical) se mantiene o aumenta durante la tensión.

En la década de 1980 se realizó en animales una investigación detallada de la función de los componentes liso y estriado de la vejiga y la uretra. La estimulación eléctrica del nervio pélvico induce la contracción del músculo liso de la vejiga y la uretra (figura 30.8), mientras que la del nervio sacro contrae el músculo liso de la vejiga y la uretra, además del músculo estriado del esfínter externo (figura 30.9). La contribución de los músculos liso y estriado a la presión uretral de apertura y cierre se muestra de manera más amplia en las figuras 30.10 a 30.12.

El índice elevado de éxito de la cirugía de sling de la uretra media llevó a algunos a creer que el soporte de la uretra media es el elemento clave para prevenir la incontinencia por tensión y despertó dudas acerca de la relevancia del estudio cistográfico. Petros y Ulmstem (1990) propusieron que el soporte de la pared vaginal anterior es proporcionado por tres mecanismos separados pero sinérgicos: el músculo pubococcígeo anterior, el cuello de la vejiga y la musculatura del piso pélvico, que actúa como una hamaca para ayudar a cerrar el cuello vesical durante la tensión. La laxitud de la pared vaginal anterior causa disipación de las tres fuerzas, lo que produce incontinencia por tensión. Delancey (1994) propone que la estabilidad de la capa de soporte, más que la posición de la uretra, determina la continencia por tensión. Durante los aumentos en la presión intraabdominal, la uretra es comprimida contra las estructuras de soporte, lo que actúa como un apoyo trasero y evita la pérdida de orina. El hecho de que el cuello de la vejiga y los slings de la uretra media hayan alcanzado éxito para el tratamiento de la incontinencia por tensión apoya las teorías anteriores (Novara, *et al.*, 2010; Ulmsten, *et al.*, 1998).



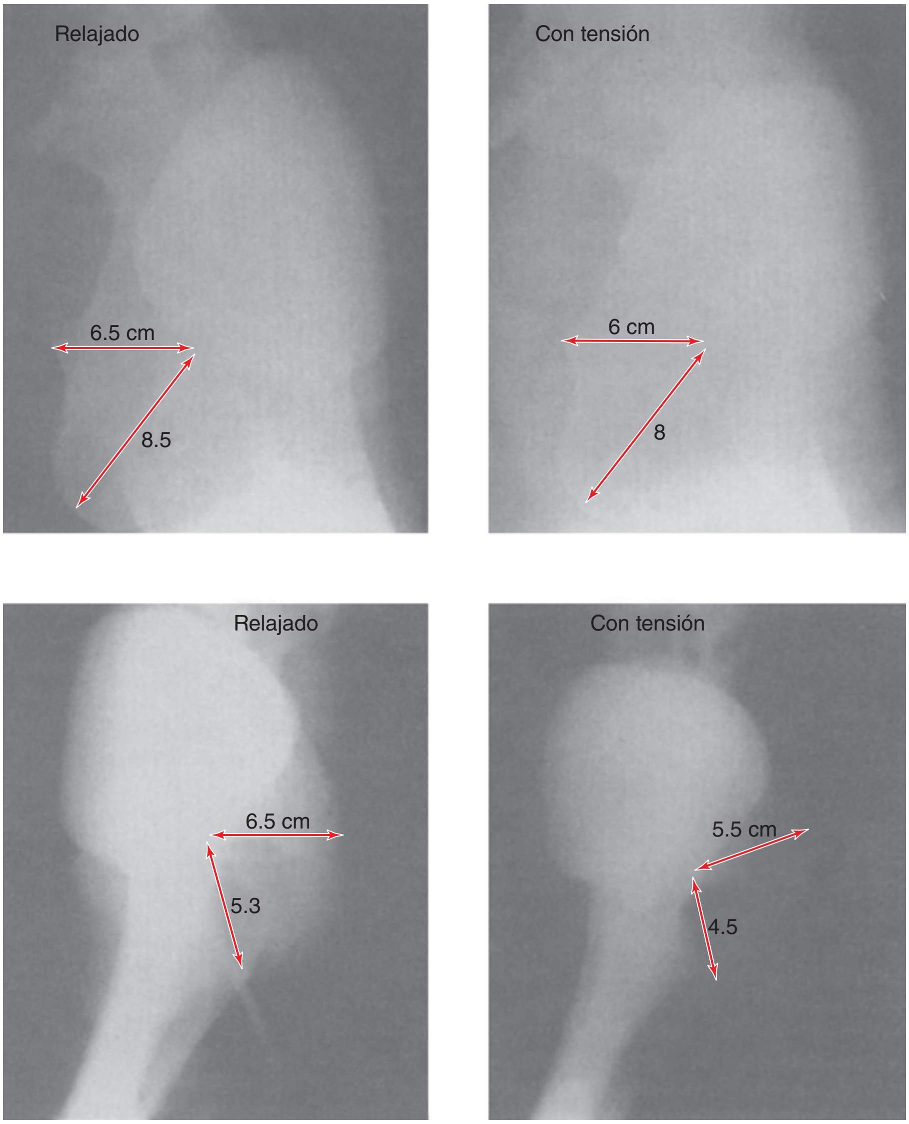
▲ **Figura 30.3.** Cistogramas laterales en dos mujeres continentes en estado relajado. Una línea perpendicular del ángulo vesicouretral posterior sobre el eje largo del hueso púbico cruza el hueso, cerca de la unión de los tercios medio e inferior.

La información reciente de un estudio clínico concluye que la presión uretral de cierre baja es el mejor predictor de SUI en mujeres (DeLancey, *et al.*, 2008). Un estudio de MRI también reveló que el esfínter urogenital estriado en mujeres con incontinencia por tensión era 12.5% más pequeño que en mujeres asintomáticas continentes (Morgen, *et al.*, 2009). Un estudio con duloxetina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, mostró que eleva la presión uretral de referencia (inervación adrenérgica en el músculo liso) y la presión activa se eleva con el estornudo (contracción activada del músculo estriado del núcleo de Onuf) (Miyazato, *et al.*, 2008). Estas observaciones reafirman la observación original hecha por Tanagho, de que los músculos liso y estriado, junto con los vasos de la mucosa y la submucosa, contribuyen en casi un tercio a la presión de cierre uretral y todas son importantes en la función del esfínter.

▶ Diagnóstico

Es importante la obtención detallada de antecedentes, incluido el grado de fuga, su relación con la actividad, la posición y el estado de llenado de la vejiga, además del momento de inicio y el curso de progresión. El conocimiento de antecedentes quirúrgicos y obstétricos, medicamentos tomados, hábitos dietéticos y enfermedades sistémicas (como diabetes) puede ser útil en el diagnóstico. La ICS recomienda un diario de micción que registre el tiempo al orinar, el volumen expulsado y el tipo de incontinencia, como suplemento útil (Abrams, *et al.*, 2010). También se ha recomendado una prueba de almohadilla en una o en 24 horas. Además, los antecedentes también deben incluir el grado de preocupación y el efecto en la calidad de vida. Están disponibles muchos cuestionarios y diarios para uso clínico y de investigación.

La exploración física es esencial, sobre todo si el examinador atestigua la fuga de orina. En mujeres, la exploración pélvica muestra laxitud del soporte pélvico, presencia de cualquier grado de prolapso, cistocele, rectocele y movilidad de la pared anterior de la vagina. Debe hacerse una exploración neurológica si se sospecha neuropatía. El estudio cistográfico para demostración de la anormalidad anatómica es útil, al igual que el urodinámico para confirmar las características clásicas de incontinencia urinaria y determinar su causa. Los objetivos del estudio cistográfico y urodinámico son, en primer lugar, demostrar la anormalidad anatómica y su extensión y, en segundo sitio, evaluar la actividad del mecanismo esfintérico y, por tanto, la posibilidad de mejora al corregir la anormalidad anatómica. El grado de hipermovilidad en mujeres también puede evaluarse con una simple prueba de Q-tip (Swift, *et al.*, 2010). Esto se hace al insertar con suavidad un aplicador con punta de algodón estéril bien lubricada a través de la uretra, en la vejiga, y luego regresándolo al cuello vesical. Se registra el ángulo de la horizontal en reposo y después el esfuerzo o la tensión. La hipermovilidad se define como ángulos de reposo o tensión > 30° respecto de la horizontal.



▲ **Figura 30.4.** Cistogramas laterales en dos mujeres jóvenes continentes. ***A:*** estado relajado, mujer de 28 años de edad. ***B:*** con tensión, el segmento vesicouretral está desplazado 0.5 cm hacia abajo y en sentido posterior. ***C:*** mujer de 34 años de edad en estado relajado. ***D:*** con tensión, el segmento vesicouretral está desplazado 0.8 cm hacia abajo y 1 cm en sentido posterior.

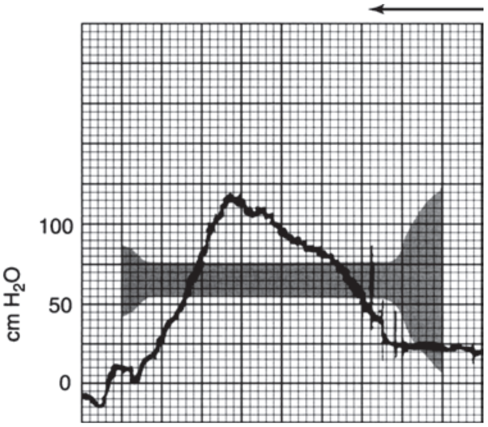
▶ Características urodinámicas de la incontinencia por tensión

A. Perfil de presión uretral

La ICS define incontinencia por tensión urodinámica como la fuga involuntaria de orina durante la presión abdominal aumentada, en ausencia de contracción del detrusor (Abrams, *et al.*, 2003). Como es de esperar, la mayoría de los pacientes con incontinencia por tensión tienen un perfil bajo de presión uretral con presión de cierre reducida. Este factor varía con la gravedad de la disfunción esfintérica. Con cierta frecuencia, esta debilidad del perfil de presión no es demostrable cuando la vejiga está más o menos vacía. Se vuelve más significativa cuando la vejiga se ha distendido (figura 30.13). Además, el perfil de presión puede aparecer normal cuando el paciente está en posición de reposo (sentado); cuando asume la posición erguida en el perfil de presión dinámico, la debilidad se vuelve evidente (figura 30.14).

B. Longitud uretral funcional

La longitud anatómica de la uretra suele mantenerse, pero la longitud funcional es más corta por la pérdida del segmento uretral proximal (figura 30.15). Aunque tal vez no



▲ **Figura 30.5.** Presión uretral normal. La presión de cierre en el nivel del meato interno es muy baja. La presión se eleva de manera paulatina para alcanzar su máximo en casi el tercio medio de la uretra, sitio de máxima condensación del músculo estriado.

aparezca con forma de embudo en el cistograma, este segmento tiene muy baja eficiencia de cierre y su presión es casi igual a la intravesical. El acortamiento funcional puede ser mínimo o podría incluir más de la mitad de la longitud de la uretra. Es importante observar que la longitud funcional, como el perfil de presión, podría aparecer normal cuando la vejiga no está llena o el paciente se encuentra sentado.

C. Respuesta a la tensión

Con la tensión sostenida del acto de pujar o la tensión súbita de toser o estornudar, la presión de cierre uretral neta se reduce, dependiendo del grado de debilidad esfintérica. En la incontinencia urinaria por tensión grave, cualquier tensión o aumento en la presión intravesical lleva a fuga urinaria (figura 30.16).

D. Aumento voluntario en la presión de cierre uretral

Los pacientes con incontinencia por tensión leve podrían tener la capacidad de activar su esfínter externo al máximo y generar una presión de cierre uretral máxima. Sin embargo, con la progresión del problema anatómico y la hipermovilidad, ese aumento voluntario se reduce de manera progresiva.

E. Respuesta a distensión vesical y cambio en la posición

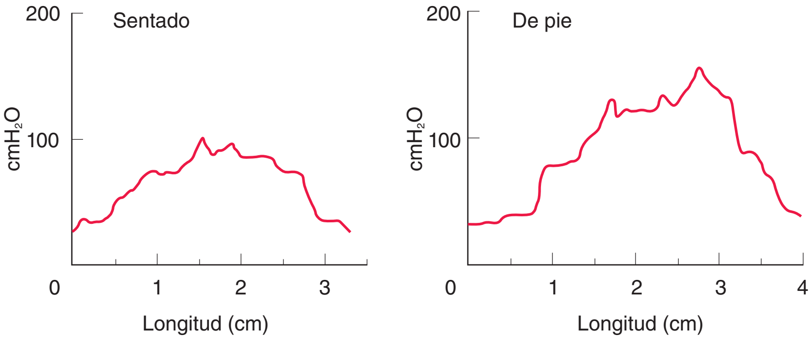
Debe destacarse que, aunque las características descritas podrían ser normales en la posición en reposo con llenado mínimo de la vejiga, todo puede agravarse con una vejiga llena o la posición erguida (figuras 30.14 y 30.17).

F. Presión de punto de fuga abdominal

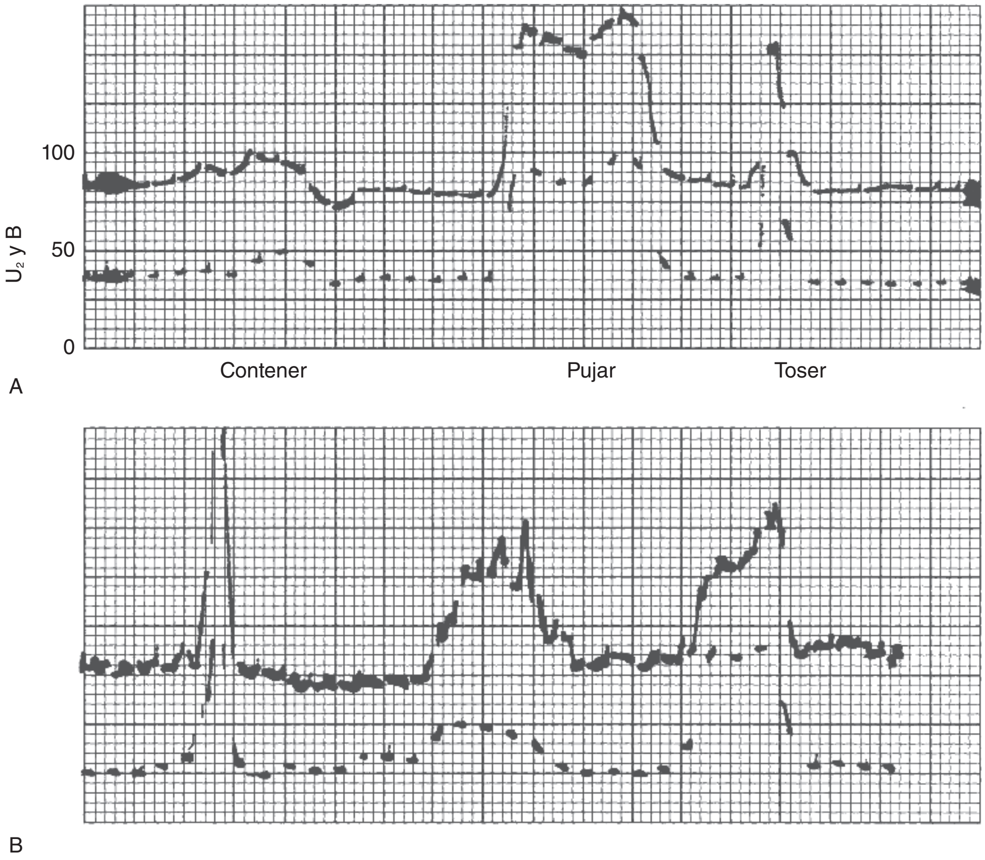
La presión de punto de fuga abdominal (ALPP) se define como la presión intravesical en que ocurre fuga de orina a causa de presión abdominal aumentada en ausencia de contracción del detrusor (Abrams, *et al.*, 2003). Esta prueba evalúa la función uretral intrínseca; por tanto, cuanto menor es la ALPP, más débil es el esfínter.

▶ Tratamiento

En casos leves y moderados, la ICS recomienda intervenciones en el estilo de vida, como pérdida de peso, reducción de cafeína, entrenamiento del músculo del piso pélvico o duloxetina, un inhibidor de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina que se ha aprobado en muchos países, pero no en Estados Unidos. La estimulación eléctrica, los dispositivos vaginales y las inserciones uretrales también ayudan a algunas mujeres.



▲ **Figura 30.6.** Perfil de presión uretral para un paciente sentado y erguido. Se observa aumento de casi 50% en la presión de cierre uretral cuando el sujeto se yergue. La longitud funcional uretral se sostiene bien.



▲ **Figura 30.7.** ***A:*** respuesta de presión intravesical y uretral a las tensiones por toser, pujar y la maniobra de contener. Obsérvese el fuerte aumento en la presión intraabdominal reflejada en la presión intravesical con toser y el mayor aumento simultáneo en la presión uretral. La respuesta es similar con pujar. La presión de cierre se mantiene e incluso aumenta durante estos periodos de tensión. La maniobra de contener (el registro de la membrana se hace en la uretra proximal) produce una respuesta mínima en presión de cierre de la uretra proximal. ***B:*** registro comparable al de **A**, pero la membrana se encuentra en la uretra media. Obsérvese una vez más la presión de cierre como resultado de toser y pujar y el marcado aumento de presión en el segmento de la uretra media con la maniobra de contener.

Si el tratamiento inicial falla, el principal método quirúrgico para abordar la incontinencia urinaria femenina por tensión consiste en proporcionar soporte al segmento vesicouretral o de la uretra media.

Hay cuantiosos métodos para restaurar la posición normal y proporcionar soporte adecuado (algunos vaginales, otros suprapúbicos). El método suprapúbico fue popularizado por la clásica suspensión retropúbica de Marshall-Marchetti-Krantz (MMK) descrita en 1949, donde el tejido periuretral se une a la parte trasera de la sínfisis púbica. En 1961, Burch introdujo una modificación, en que la pared vaginal anterior se fijó a un ligamento de Cooper. Muchos cirujanos urólogos de hoy han encontrado que esta última técnica, con modificaciones, proporciona los resultados más perdurables (Drouin, *et al.*, 1999; Kulseng-Hanssen y Berild, 2002) (figuras 30.18 y 30.19).

El otro método consiste en suspender el cuello de la vejiga o dar soporte a la uretra media con un sling abdominal o transobturador. Se han usado cuantiosos materiales como sling. Por ejemplo, la fascia lata cadavérica y varios materiales sintéticos. La cinta vaginal libre de tensión (TVT) se ha hecho popular. Resultados iniciales de TVT con seguimiento a 11 años muestran métodos quirúrgicos comparables o mejorados en comparación con los tradicionales (slings suburetrales, uretropexia, colposuspensión o fármacos inyectables formadores de masa) y reportaron índices de éxito de hasta 77% (Fong y Netti, 2010; Novara, *et al.*, 2010). Entre las posibles complicaciones se incluyen lesión vesical, infección, retención urinaria, hemorragia o hematoma, erosión (vaginal o uretral) y dispareunia.

En pacientes con daño esfintérico intrínseco significativo, la inyección local de material de formación de masa, como el

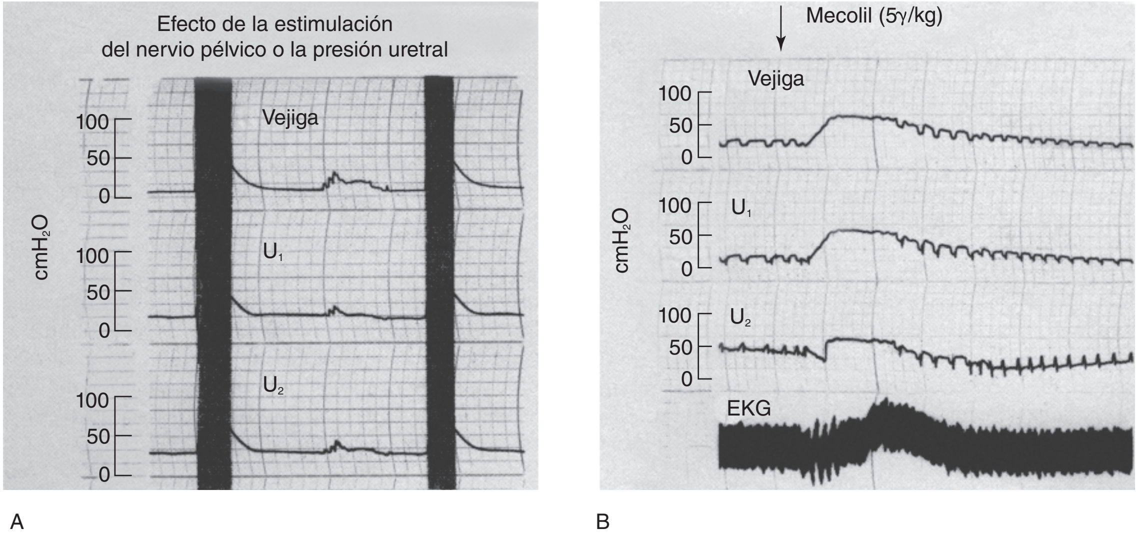


Figura 30.8. ***A:*** respuesta a estimulación nerviosa pélvica. Obsérvese el aumento simultáneo e igual en la presión de la vejiga, la uretra proximal (U_1) y la uretra media (U_2). ***B:*** respuestas vesical y esfintérica a una inyección del fármaco parasimpático cloruro de metacolina. Obsérvese una vez más el aumento simultáneo en la presión en la vejiga, la uretra proximal (U_1) y la uretra media (U_2).

ácido hialurónico y el gel de dextranómero, el polidimetilsiloxano, las cuentas pirolíticas con cubierta de carbono suspendidas en gel portador con base de agua, y el colágeno, se usan para aumentar la resistencia de salida de la vejiga en pacientes con movilidad vesicouretral no excesiva y cuyo problema primario es la debilidad esfintérica intrínseca (Ghoniem, *et al.*, 2010; Lightner, *et al.*, 2009). En épocas recientes se han inyectado mioblastos, fibroblastos y citoblastos adultos en tejido periuretral con resultados muy promisorios (Carr, *et al.*, 1988; Mitterberger, *et al.*, 2007, 2008; Yamamoto, *et al*, 2010). Además del efecto de formación de masa, los citoblastos inyectados estimulan, al parecer, la proliferación de tejido local (músculo liso, colágeno y fibras elásticas) y, por tanto, mejoran la competencia del esfínter (Lin, *et al.*, 2010).

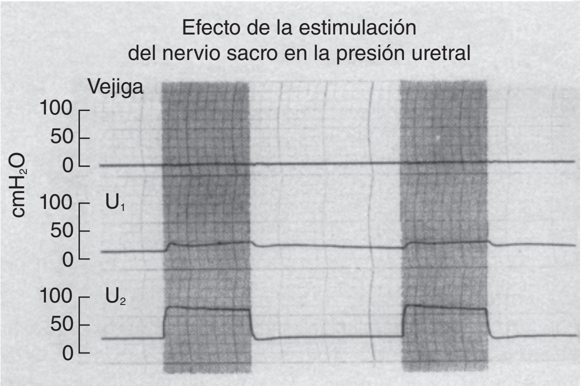
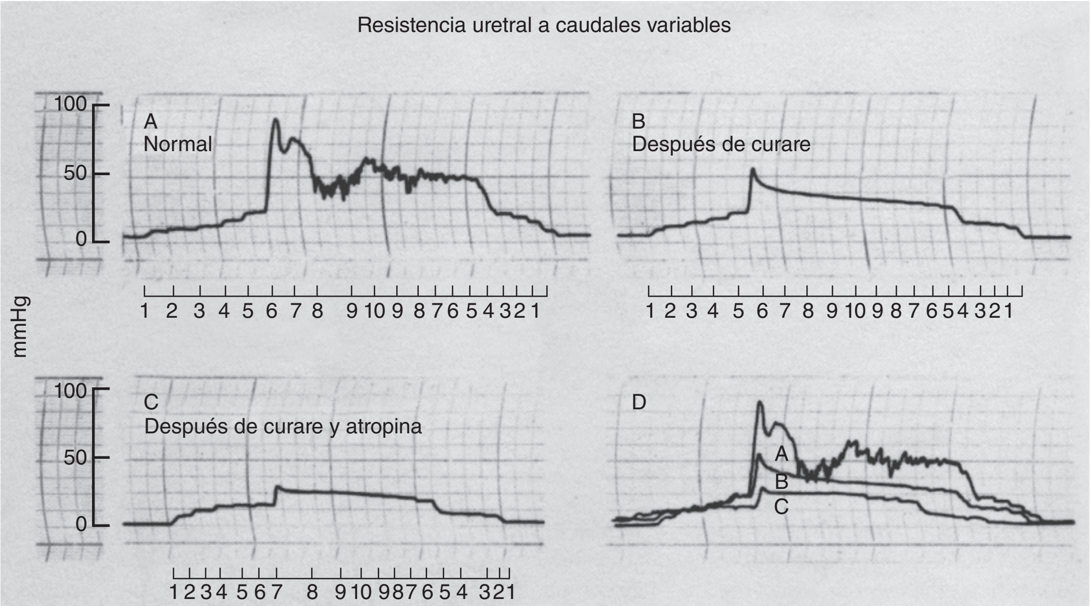


Figura 30.9. Respuesta del componente estriado a la estimulación del nervio sacro. Obsérvese que las presiones vesicales no cambian y que la presión uretral proximal (U_1) sólo se eleva un poco, en comparación con el aumento considerable y sostenido en la presión de la uretra media (U_2).

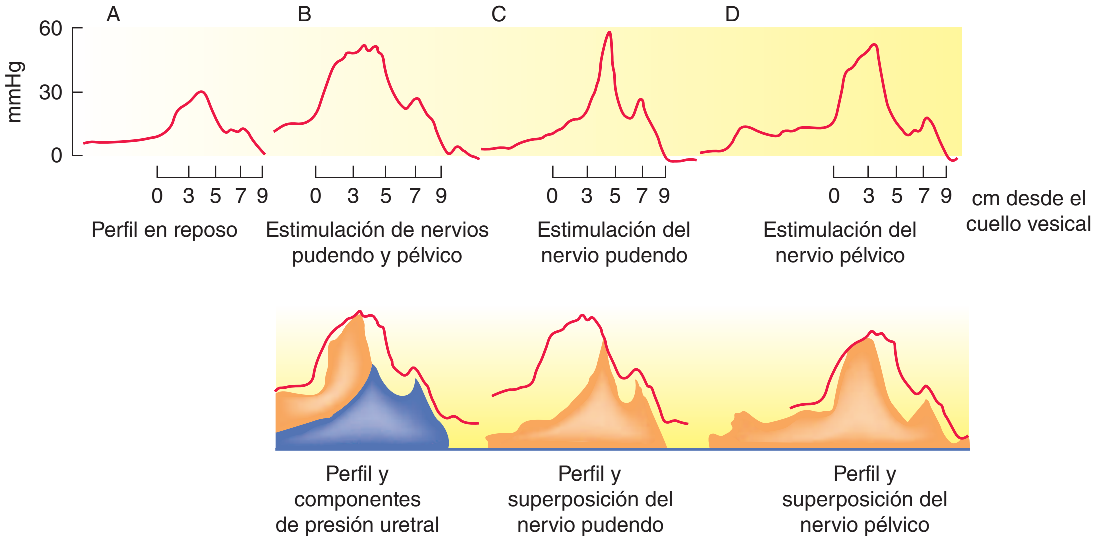
INCONTINENCIA POR TENESMO VESICAL (UI)

Se define como pérdida involuntaria de orina, acompañada de tenesmo vesical, o precedida de inmediato por éste. Su característica básica es la sobreactividad del detrusor o la baja distensibilidad de la vejiga y la pérdida de orina mientras se trata de inhibir la micción. La inestabilidad esfintérica es menos común. El foco de esta sección está restringido a UI; OAB, que ha reemplazado al concepto de vejiga inestable y se define desde el aspecto clínico por síntomas de tenesmo vesical, polaquiuria y nocturia con o sin UI, sólo se atiende en el contexto de UI.

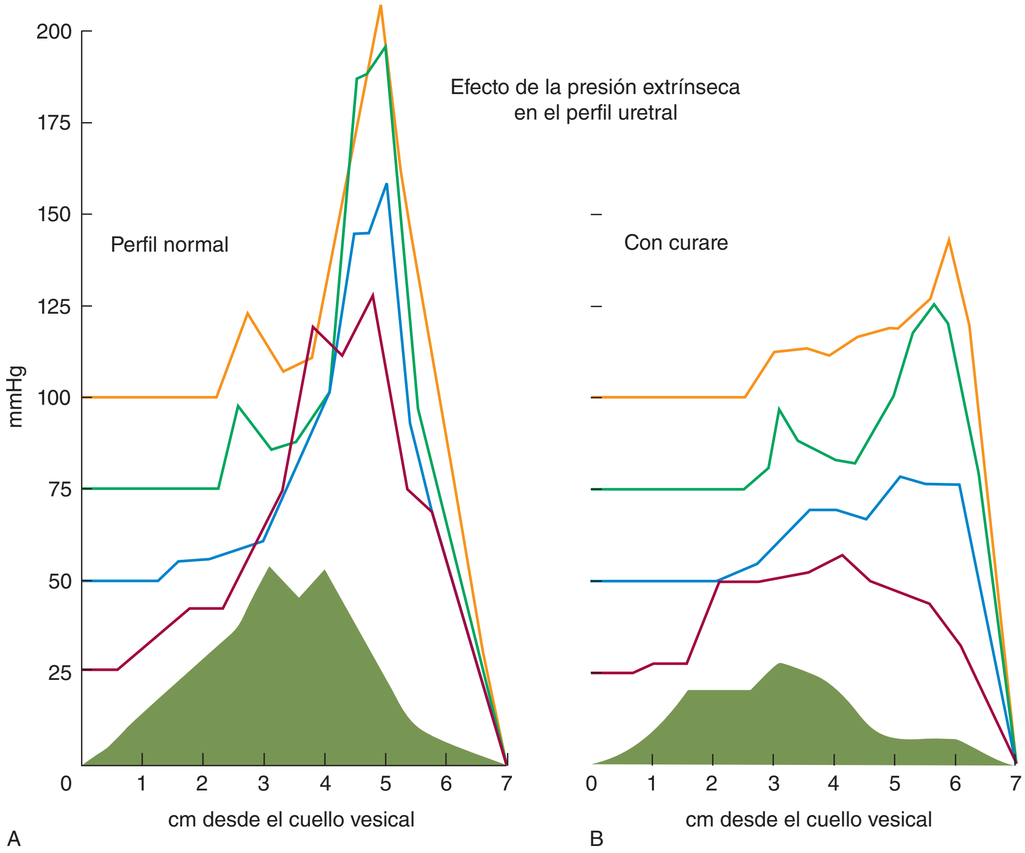
La disfunción vesical neurogénica, miogénica o urotelial puede llevar a UI o a la constelación de síntomas que definen OAB. OAB con o sin UI es común en hombres y mujeres y puede deberse a lesiones neuropáticas (déficit encefálico o de la médula espinal), obstrucción, inflamación (cistitis intersticial), diabetes, hiperplasia prostática benigna (BPH), etc., o ser iatrogénica. La sobreactividad de la vejiga puede originarse del urotelio, el músculo detrusor o la activación neural alterada.



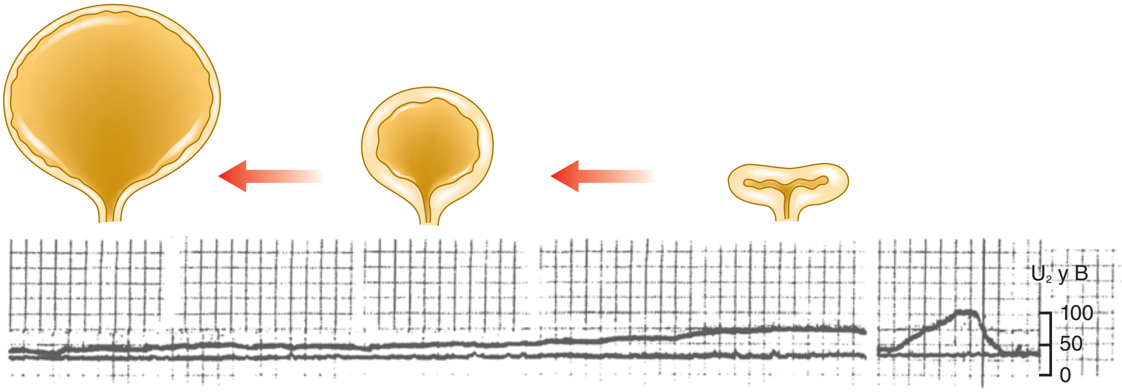
▲ **Figura 30.10.** ***A:*** resistencia requerida para forzar la apertura de la uretra, superando los elementos esfintéricos voluntario e involuntario. Con presión que aumenta de manera paulatina, la uretra se abre a la **presión de apertura crítica** (en este registro, casi 85 mmHg). Una vez que se fuerza la apertura de la uretra, la resistencia al flujo cae de manera precipitada y se vuelve sostenida en el nivel de la **resistencia uretral sostenida** (en este registro, casi 50 mmHg). ***B:*** un registro similar obtenido después de la administración de curare, que bloquea por completo las respuestas esfintéricas voluntarias. Obsérvese la caída apreciable de la presión de apertura crítica y la resistencia sostenida. ***C:*** registro después de la administración de curare y atropina (combinación que elimina la actividad de elementos esfintéricos lisos y voluntarios). La apertura crítica cae de manera marcada y ahora es igual a la resistencia sostenida; ambas son muy bajas. ***D:*** superposición de los tres registros que muestra la contribución de cada elemento muscular: el componente voluntario aporta casi 50% de la resistencia total, mientras el componente liso contribuye con el resto. La resistencia residual mínima es una función del elemento elástico de colágeno de la pared uretral. Este elemento de colágeno no tiene significancia esfintérica.



▲ **Figura 30.11.** Perfil de presión uretral. ***A:*** en reposo. ***B:*** la estimulación de los nervios pudendo y pélvico incita la respuesta máxima de elementos esfintéricos lisos y voluntarios. ***C:*** la estimulación pudenda sola muestra la contribución del componente voluntario. ***D:*** la estimulación del nervio pélvico muestra la respuesta del componente de músculo liso solo. ***Gráfica inferior:*** perfil de presión máxima total obtenido por estimulación de los nervios pélvico y pudendo descritos por la superposición del perfil de estimulación simultánea de ambos nervios. Se ven con claridad la contribución y distribución anatómicas de cada elemento. Su sumatoria produce las respuestas generales totales registradas en **B**, arriba.



▲ **Figura 30.12.** Perfil de presión uretral en reposo y después de someter a un animal experimental a presión extrínseca, aplicada alrededor del abdomen, que aumenta de manera progresiva, sin afectar ninguna actividad muscular. ***A:*** la presión extrínseca tuvo incrementos de 25 mmHg. Obsérvese el aumento considerable en la presión de cierre uretral con cada elevación: marcado después de 25 y 50 mmHg, menor después de 75 y 100 mmHg. El incremento en la presión de cierre uretral es mucho más marcado que el de la presión extrínseca, que no sólo denota la presión transmitida sino la función muscular activa. ***B:*** la administración de curare muestra que gran parte del aumento en la presión de cierre registrada en **A** se debe a la actividad del esfínter voluntario, que se pierde después del bloqueo por la droga.



▲ **Figura 30.13.** Perfil de presión uretral con vejiga con llenado mínimo. La presión de la vejiga permanece constante, pero la presión uretral cae de manera ininterrumpida. La presión de cierre se vuelve mínima al final del llenado de la vejiga.

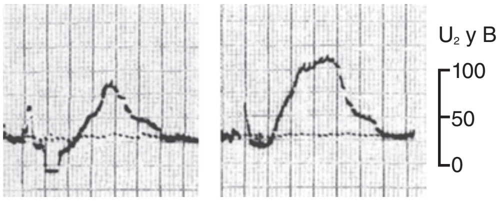


Figura 30.14. Perfil de presión uretral en incontinencia por tensión moderada: presión de cierre con paciente sentado con vejiga medio distendida; en seguida, después de que el sujeto se yergue. Obsérvese que la presión de cierre es cercana a 75 cmH_2O con la persona sentada, pero se reduce a casi 35 cmH_2O en la posición erguida. Nótese también el marcado acortamiento de la longitud uretral funcional, una vez que el individuo asume la posición erguida.

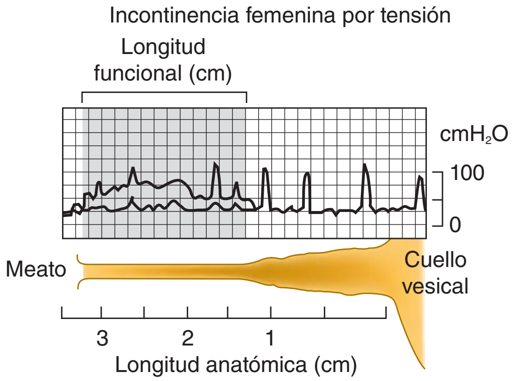


Figura 30.15. Perfil de presión uretral en una mujer con incontinencia urinaria por tensión moderada. Obsérvese la presión de cierre más o menos baja, la longitud uretral funcional corta y la pérdida de presión de cierre de los 1.5 cm de uretra proximales.

Diagnóstico

La evaluación de pacientes con síntomas de UI o OAB debe incluir antecedentes detallados, junto con una estimación del efecto del trastorno en la vida diaria; además, exploración física, análisis de orina e identificación de causas modificables, como problemas de movilidad. La urgencia súbita con pérdida incontrolada de orina no relacionada con actividad física y fuga de orina antes de llegar al sanitario son quejas comunes de los pacientes. Debido a que la fuga inducida por tos puede ser sintomática de incontinencia por tenesmo vesical y tensión, esta prueba simple de incontinencia por tensión debe realizarse en el consultorio para descartar incontinencia mezclada (Dmochowski, 2006). A la mayoría de las mujeres con incontinencia urinaria no complicada se les puede ofrecer un diagnóstico preliminar en este punto, y puede iniciarse el tratamiento. En caso de que el manejo inicial falle (por lo general, después de ocho a 12

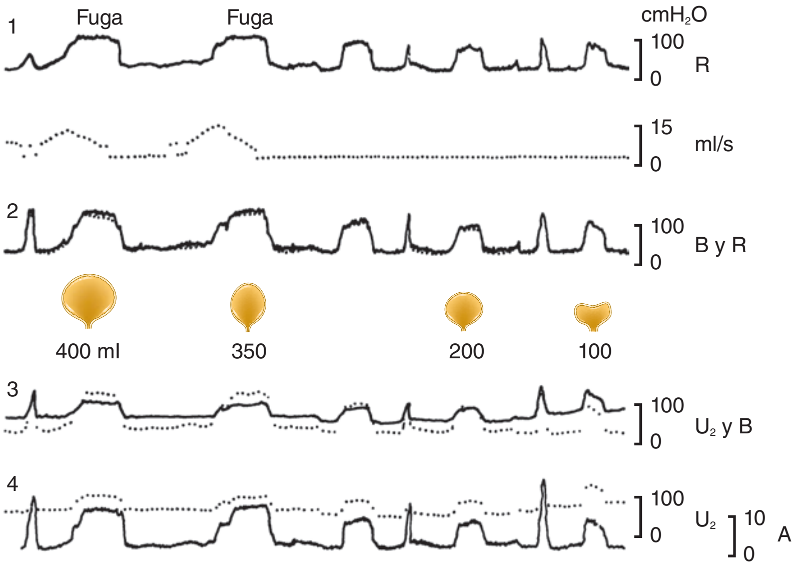
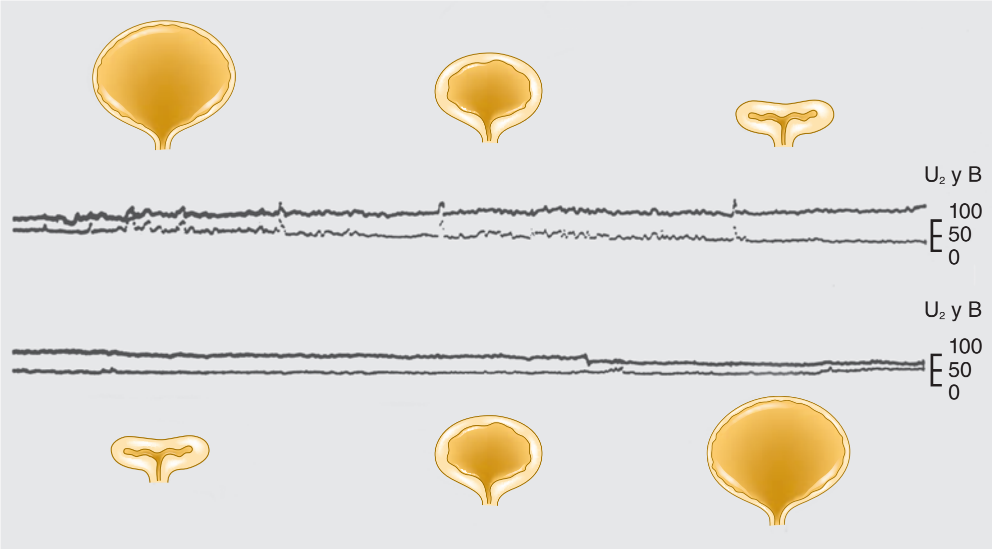
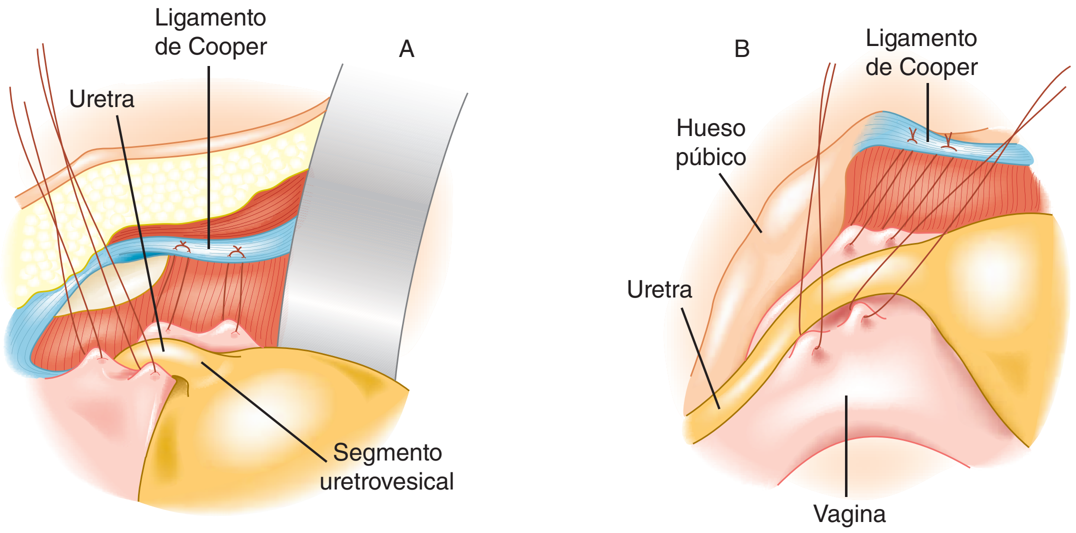


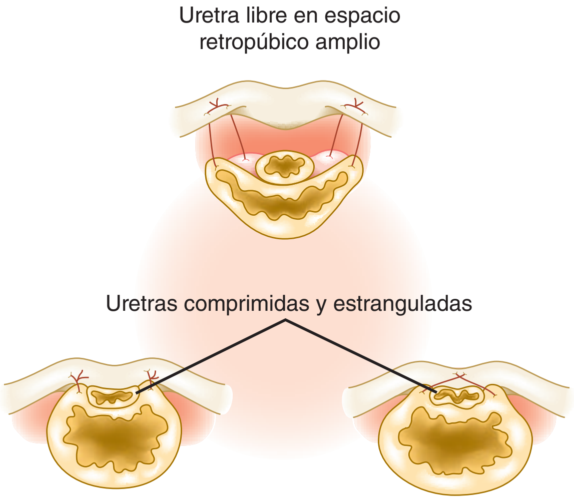
Figura 30.16. Perfil de presión uretral en incontinencia por tensión moderada. Obsérvese que, con la vejiga más o menos vacía, la presión de cierre está cerca del rango normal. Al principio del llenado de la vejiga, la presión en reposo es de nuevo normal; a medida que el llenado progresa, la presión vesical permanece estable y la presión de cierre uretral disminuye sin interrupciones a un mínimo con distensión de la vejiga llena.



▲ **Figura 30.17.** Efecto del llenado y vaciado de la vejiga en la presión uretral. ***Arriba:*** efecto del llenado progresivo, que lleva a caída gradual de la presión uretral. Al final del llenado, la presión de cierre uretral es sólo una fracción de la presión de cierre inicial más o menos normal. ***Abajo:*** al principio, la vejiga está llena. Con vaciado gradual, obsérvese el aumento progresivo en la resistencia uretral y la presión de cierre.



▲ **Figura 30.18.** ***A:*** diagrama que describe el espacio retropúbico después de la movilización de la pared anterior de la vagina y la colocación de suturas, dos a cada lado y lejos de la línea media en sentido lateral. Las suturas distales son opuestas a la uretra media, mientras que las proximales están al final de la unión vesicouretral. Las suturas están unidas al ligamento de Cooper. ***B:*** vista lateral de colocación de sutura con un lado unido. La pared anterior de la vagina actúa como un sling amplio, que soporta y eleva el segmento vesicouretral. La uretra está libre en el espacio retropúbico.


Uretra libre en espacio retropúbico amplio
Uretras comprimidas y estranguladas

▲ **Figura 30.19.** ***Arriba:*** corte transversal que muestra la uretra libre en el espacio retropúbico. La pared anterior de la vagina se eleva y la sostiene. ***Abajo:*** la uretra está comprimida contra el hueso púbico cuando se aplican suturas vaginales para cerrar la uretra y está fija contra la sínfisis púbica. La suspensión vaginal tiene varias formas: en algunas, el tejido se reúne detrás del cuello vesical (como en el procedimiento de Kelly), mientras que otras dependen de suturas en los tejidos paravaginales que se pasan de manera general al área suprapúbica con una aguja para unirlas sobre la vaina del recto. En 1959, Pereyra describió esta técnica, que más adelante fue modificada (en 1973 por Stamey, quien agregó confirmación endoscópica de colocación de suturas y grado de compresión, y en 1981 por Raz). La mayoría de estos procedimientos tienen índice de éxito inicial elevado; sin embargo, hay cierta preocupación acerca de los resultados a largo plazo. Por tanto, el método retropúbico sigue siendo el recomendado.

semanas de prueba), o si están presentes trastornos complejos (como prolapso pélvico de órganos, orina residual significativa después de la micción), se recomienda estudio de urodinámica u otras investigaciones especializadas (Abrams, *et al* 2010).

▶ Tratamiento

El tratamiento de UI suele progresar de cambio de estilo de vida a técnicas conductuales (entrenamiento vesical) y farmacoterapia anticolinérgica. Entre las opciones para quienes no responden a la farmacoterapia, se encuentra la estimulación del nervio sacro (SNS) implantada. En muy pocas ocasiones se indican procedimientos quirúrgicos con mayor invasión, como aumento de la vejiga o derivación urinaria para UI grave persistente.

La modificación del estilo de vida incluye tratamiento con líquidos (porque volúmenes grandes pueden exacerbar la incontinencia urinaria) y entrenamiento de la vejiga para corregir patrones de micción, además de mejoramiento de la capacidad para suprimir la urgencia y aumento en la capacidad vesical. Algunas prácticas son entrenamiento del músculo pélvico, micción programada y técnicas de relajación. El International Consultation on Continence recomienda un intervalo de micción inicial de una hora durante la vigilia, con aumentos de 15 a 30 minutos hasta que se alcance un intervalo de dos a tres horas (Norton y Brubaker, 2006).

Anticolinérgicos, como oxibutinina, tolterodina, fesoterodina, propiverina y trospio, suprimen las contracciones involuntarias de la vejiga y, por tanto, reducen los síntomas de OAB. Se les considera tratamientos de primera línea para UI (Andersson, *et al.*, 2009). Mediante ensayos clínicos controlados se han mostrado mejoras en polaquiuria y episodios de incontinencia, aunque efectos secundarios como resequedad bucal y estreñimiento pueden llevar a la discontinuación del tratamiento. Las formulaciones de liberación extendida de oxibutinina y tolterodina pueden dosificarse una vez al día, lo que aumenta el cumplimiento del paciente. Antagonistas más selectivos del receptor M3, solifenacina y darifenacina, también han mostrado buena eficacia, seguridad y tolerabilidad (Dmochowski, 2006). También está disponible un nuevo gel con 10% de oxibutinina y efecto similar, pero con menos incidencia de resequedad bucal y estreñimiento.

Con la toxina botulínica A intravesical se han mostrado beneficios significativos para UI, OAB, hipertrofia prostática y sobreactividad neurogénica del detrusor. Dicha sustancia puede ser una alternativa importante a la farmacoterapia oral a largo plazo o a tratamientos cruentos. Las mejorías en la calidad de vida, el tenesmo vesical, la polaquiuria y la capacidad vesical han sido impresionantes a la fecha (Chancellor, 2010; Kuo y Liu, 2009). Resiniferatoxina y capsaicina son otros fármacos en investigación, pero no son recomendados por la International Consultation on Incontinence (Andersson, *et al.*, 2009). Otros han propuesto el agonista del adrenorreceptor beta-3 como un posible fármaco para OAB (Igawa, *et al.*, 2010).

Los resultados de ensayos con control aleatorizados proporcionan evidencia de SNS en episodios decrecientes de incontinencia, uso de almohadillas, polaquiuria y mejora de la capacidad vesical y el volumen orinado (Tanagho y Schmidt, 1988; Thompson, *et al.*, 2010). Aunque se necesitó revisión quirúrgica para un tercio de los casos, no se registraron complicaciones irreversibles y se reportó que los beneficios de SNS persistieron en el seguimiento de tres a cinco años.

INCONTINENCIA URINARIA COMBINADA (MUI)

Este concepto se refiere a la fuga involuntaria de orina relacionada con tenesmo vesical y también con ejercicio, esfuerzo, estornudo o tos. El trastorno abarca un elemento de disfunción del detrusor (motor o sensitivo) y está relacionado con la subactividad del esfínter uretral. Casi un tercio de los pacientes incontinentes tienen UI vinculada con sobreactividad idiopática y SUI genuina. Algunos expertos creen que MUI es predominante en el agrupamiento de síntomas, con índices mayores a 50% reportados en estudios de población grandes (Dmochowski, 2006). La incidencia relativa aumenta con la edad avanzada y ocurre con más frecuencia en mujeres mayores de 60 años.

▶ Diagnóstico

La definición de MUI por parte de la ICS destaca la presencia de SUI y componentes de OAB (polaquiuria y tenesmo vesical) con o sin UI, en ausencia de factores de instigación conocidos. En el aspecto urodinámico, suele observarse sobreactividad del detrusor. Sin embargo, debe destacarse que la fuente de MUI puede ser una respuesta refleja iniciada por orina liberada en la uretra proximal durante eventos de tensión. De esta manera, algunos casos de SUI pueden semejar MUI a causa de un componente de tenesmo vesical significativo relacionado con la pérdida espontánea de orina. Los pasos diagnósticos para MUI son los mismos que para SUI y se describen en la sección "Incontinencia por tensión urinaria". En los individuos con preocupación similar (UI y SUI) o dificultad para definir sus síntomas, un estudio de urodinámica puede ayudar a definir disfunción y tratamiento.

▶ Tratamiento

Los síntomas de presentación sirven como guía para el método terapéutico inicial. El aspecto más preocupante, SUI en comparación con UI, suele atenderse primero. Si ambos tipos de incontinencia despiertan la misma preocupación, el tratamiento del componente de tenesmo es preferible en casi todos los casos.

Los métodos iniciales incluyen terapia conductual, biorretroalimentación y tratamiento con anticolinérgicos, y casi 70% de los pacientes experimentan mejoría con esta clase de medicaciones; la notable excepción son las personas con incontinencia por tensión considerable. En hombres, los antimuscarínicos para tratamiento de LUTS de almacenamiento e hipertrofia prostática también han resultado eficaces, con < 3% de oportunidad de desarrollar retención urinaria (Kaplan, *et al.*, 2011). Una vez que se determina la respuesta inicial al tratamiento, pueden instaurarse tratamientos adicionales para síntomas persistentes o secundarios, como se delineó en las secciones "Incontinencia por tensión urinaria" e "Incontinencia por tenesmo vesical", respectivamente.

Los resultados quirúrgicos para MUI se han revisado para varias técnicas de sling. La corrección de una salida con baja presión puede ser benéfica por lo menos para algunos pacientes con sobreactividad del detrusor, aunque resultados para SUI pura siguen siendo superiores. Algunas series han mostrado la resolución de síntomas de MUI hasta en más de 70% de los pacientes, incluido un índice de corte a cuatro años de 85% reportado para el método TVT (Dmochowski y Staskin, 2005; Lleberia, 2011). Los datos actuales apoyan el uso de slings para la uretra medial o pubovaginal, para MUI.

INCONTINENCIA POR SOBREFLUJO (OI)

Se define como la pérdida involuntaria de orina relacionada con sobredistensión vesical. Intervienen dos procesos primarios: retención urinaria causada por BOO, o contracciones inadecuadas de la vejiga. La obstrucción del flujo de salida puede ser secundaria a BPH, contractura del cuello vesical, estenosis uretral o, con menor frecuencia, cáncer de próstata en hombres; en mujeres, cistocele, prolapso pélvico de órganos o incontinencia previa a cirugía. El vaciamiento disfuncional de la vejiga causado por contractilidad disminuida del detrusor puede ser resultado de medicaciones, lesiones del nervio medular o periférico, o sobredistensión crónica. La cistopatía diabética puede producir OI, porque las funciones sensitivas y contráctiles pueden estar comprometidas. OI también puede ocurrir luego de prostatectomía transuretral (TURP), porque el flujo de orina se ve impedido por estenosis, contractura o adenoma residual.

▶ Diagnóstico

Se sigue un método similar al delineado para los otros subtipos de incontinencia. Por lo general, pueden identificarse causas reversibles mediante los antecedentes del paciente. En específico para OI, el sobreflujo vesical se detecta al medir el volumen de orina residual, mediante ecografía (preferida) o sondaje uretral justo cuanto el paciente termina de orinar. Por lo general, después de la micción permanecen menos de 50 ml de orina en la vejiga y volúmenes residuales mayores a 200 ml indican sobreflujo vesical. Las pruebas urodinámicas y la cistouretroscopia se usan para determinar la causa o diferenciar OI de otros estados de incontinencia.

Tratamiento

El manejo inicial de OI se concentra en atender las causas reversibles identificadas durante la evaluación del paciente, como cistocele, prolapso pélvico de órganos, trastornos de la movilidad, etcétera.

En caso de que no se encuentren elementos precipitantes, la obstrucción de la salida puede tratarse de manera conservadora, con ajuste de la ingesta de líquidos y micción programada. Sin embargo, los pacientes masculinos a menudo requieren intervención adicional, incluida farmacoterapia con antagonistas alfa-adrenérgicos o inhibidores de la 5α-reductasa (finasterida) o la 5α-reductasa dual (dutasterida). Si hay estenosis u obstrucción prostática, la intervención quirúrgica (resección transuretral de la próstata, incisión del cuello vesical, uretrotomía visual interna) puede ofrecer tratamiento definitivo.

Para el caso de OI secundaria a detrusor subactivo sin obstrucción, el primer paso consiste en descomprimir la vejiga con una sonda permanente o un sondaje intermitente limpio (CIC) por siete a 14 días, mientras se atienden posibles causas reversibles como medicaciones, infección o estreñimiento. Puede iniciarse un alfa-bloqueador durante este periodo. En caso de que las pruebas de micción fallen varias veces en el paciente con un detrusor acontráctil, CIC es el tratamiento de elección (si es factible), en comparación con sonda permanente.

INCONTINENCIA NEUROPÁTICA

Muchas enfermedades o trastornos que afectan al encéfalo, la médula espinal y el nervio periférico pueden alterar la función y estructura de la vejiga y el esfínter, además de la acción sinérgica de las dos estructuras. Aunque lesiones completas en diferentes niveles del sistema nervioso pueden producir datos urodinámicos típicos, los síntomas en pacientes que sufren la misma lesión pueden variar por la plasticidad del nervio, cambios secundarios de la infección, fibrosis y otros. Muchas enfermedades también pueden afectar al sistema nervioso periférico y central en varios grados. La incontinencia también puede deberse a la incapacidad del individuo para responder a una pista sensitiva de la vejiga o a falta completa de percepción de ésta.

A. Falla de la función de almacenamiento de la vejiga

La pérdida de la función de depósito en una vejiga contraída puede explicarse por mala distensibilidad en el músculo detrusor. La presión intravesical se eleva con un volumen mínimo de orina en la vejiga, excediendo la resistencia de salida y causando fuga. La falla en la función de depósito puede encontrarse en personas con meningomielocele o que muestran otras lesiones neuromotoras superiores. Aunque estos sujetos pueden tener lesiones parciales con actividad esfintérica estriada significativa que ofrece algún grado de resistencia, la pérdida temprana de distensibilidad de la vejiga aumenta la presión intravesical con llenado mínimo de ésta y supera la resistencia a la salida restante (figura 30.20). Estos individuos, una vez reconocidos, deben recibir tratamiento intensivo porque a menudo tienen riesgo significativo para las vías urinarias superiores, lo que puede llevar a posible reflujo vesicoureteral, deterioro renal temprano u obstrucción ureteral inferior.

B. Falla de la función del esfínter

Lesiones completas del segmento sacro o la cola de caballo llevan a pérdida total de la actividad esfintérica lisa y estriada. El esfínter externo ofrece resistencia mínima. La mayoría de los pacientes que experimentan esta falla pueden retener algún volumen, porque la musculatura de la vejiga se vuelve atónica y la presión intravesical permanece baja, pero cualquier aumento en esa presión puede causar fuga y la vejiga nunca alcanza capacidad plena. Por tanto, la integridad de las vías urinarias superiores no se ve amenazada, como en los casos de falla de almacenamiento.

Diagnóstico

La evaluación diagnóstica de incontinencia urinaria neuropática determina si este trastorno surge del detrusor, por disfunción esfintérica, o de una combinación de las dos. En muchas personas con esclerosis múltiple, estenosis medular, disco herniado o daño traumático parcial a la médula espinal, la contribución del déficit neural a la incontinencia urinaria puede ser difícil de determinar.

Debe realizarse la obtención completa de antecedentes urológicos y neurológicos, exploración física y pruebas urodinámicas (cistometría, registros de presión uretral, uroflujometría). La evaluación ecográfica, que puede medir con exactitud el tamaño renal e identificar cicatrización, cálculos e hidronefrosis (obstrucción o reflujo vesicoureteral), es un estudio de referencia adecuado para todos los pacientes con lesiones neuropáticas. Otros estudios radiológicos (cistouretrografía de micción, urografía excretora, tomografía computarizada, MRI) y estudios neurológicos (electromiografía, potenciales provocados) se realizan según sea indicado. No se recomienda la cistouretroscopia como parte de la evaluación de detección de rutina; si está indicada en el aspecto clínico, se usa para evaluar la integridad de la uretra e identificar los sitios de estenosis, divertículos, cálculos u otras anormalidades anatómicas.

Lo siguiente tiene valor para determinar la causa de incontinencia:

1. Respuestas de la vejiga al llenado progresivo.
2. Perfil de presión esfintérica y su respuesta al llenado progresivo y el inicio de la micción.
3. Presencia de sobreactividad del detrusor.
4. Estudios electromiográficos del esfínter urinario estriado.
5. En pacientes seleccionados, respuesta a la neuroestimulación de las raíces sacras y el nervio pudendo, además de medición de latencias.

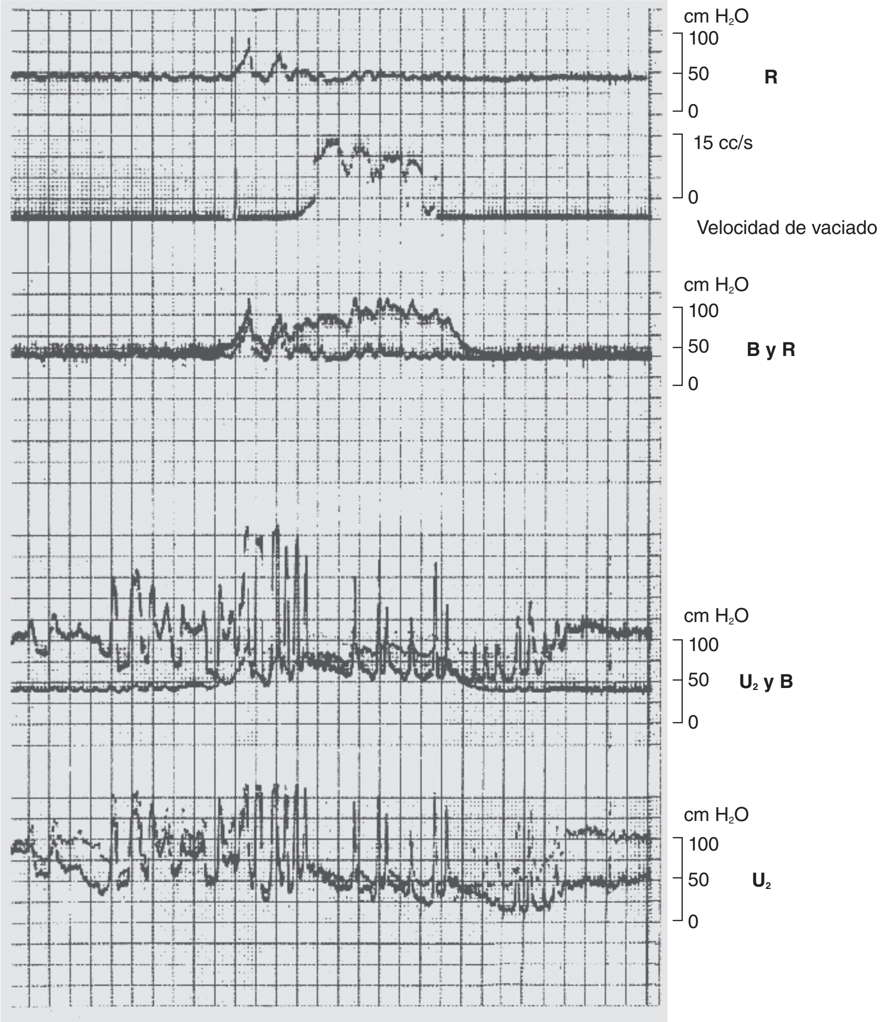


Figura 30.20. Registro urodinámico en un paciente con evidencia de disinergia detrusor/esfínter, que muestra actividad espontánea en la vejiga relacionada con una explosión de actividad en el esfínter externo que interrumpe la micción. Esto representa una demostración clásica de disfunción neuromotora superior que lleva a incontinencia urinaria como resultado de hiperactividad o hiperreflexia del detrusor. (R, presión rectal; B, presión vesical; U_2, presión uretral distal.)

La distinción entre incontinencia causada por sobreactividad neurogénica del detrusor y mala distensibilidad de la vejiga es un proceso sencillo. Datos significativos son debilidad esfintérica, relajación esfintérica precipitada y disminución de la presión, además de falta de actividad electromiográfica de la musculatura del piso pélvico y el esfínter externo.

El diagnóstico correcto puede lograrse al determinar la integridad del arco reflejo de la raíz sacra mediante neuroestimulación de las raíces sacras, con registro simultáneo de las presiones intravesical e intrauretral en los niveles del esfínter interno y externo. Debe tomarse en cuenta la extensión de una causa relacionada con otra (como debilidad esfintérica en comparación con sobreactividad del detrusor), y el tratamiento debe dirigirse a la causa predominante de la incontinencia.

Tratamiento

El manejo de la incontinencia urinaria neurogénica puede ser desafiante. La rehabilitación del trastorno neuropático y el alivio de las secuelas que pueden ser dañinas deben ser las guías del tratamiento (consúltese también el capítulo 28, “Trastornos neuropáticos de la vejiga”). Las decisiones deben tomarse de acuerdo con la gravedad y la posible progresión de la lesión y la integridad del sistema, poniendo gran cuidado en prevenir el deterioro de las vías superiores. En pacientes con lesión de la médula espinal y meningomielocele, el tratamiento temprano proporciona la mejor oportunidad de preservar la integridad de todo el sistema urinario.

A. Falla de la función de almacenamiento

Los anticolinérgicos suelen usarse para tratar la sobreactividad del detrusor. Estos fármacos inhiben la fijación de acetilcolina a los receptores muscarínicos en el músculo detrusor, aumentando la capacidad vesical e inhibiendo las contracciones involuntarias. Se ha probado que el tratamiento con cloruro de oxibutinina (5 mg, tres veces al día), tartrato de tolterodina (2 mg, dos veces al día) y las formulaciones diarias de liberación extendida de una sola dosis son muy eficaces y tolerables. El fumarato de fesoterodina, el hidrocloruro de propiverina, el cloruro de trospio y los antagonistas más selectivos de los receptores M3 (hidrocloruro de darifenacina y succinato de solifenacina) son las opciones anticolinérgicas más recientes (Andersson, *et al.*, 2009). En algunos pacientes, las dosis pueden aumentarse respecto de las aquí citadas, dependiendo de la tolerancia a efectos adversos y la respuesta al tratamiento. Entre las reacciones secundarias comunes se incluyen resequedad de la boca, palpitaciones, estreñimiento, náusea o mareo, aunque las formulaciones más recientes de liberación extendida proporcionan incidencia reducida en comparación con los anticolinérgicos de liberación inmediata.

El bromuro de propantelina y el hidrocloruro de imipramina se consideran tratamientos de segunda línea para algunos casos, mientras que la eficacia del hidrocloruro de flavoxato es poco clara (Corcos, *et al.*, 2006).

La inyección de toxina A botulínica en el músculo detrusor para niños y adultos que tienen falla en la función de almacenamiento es un nuevo tratamiento promisorio que ha mostrado aumento significativo en la capacidad y la distensibilidad vesical, además de mejoría sintomática por varias semanas después de la inyección cistoscópica (Chancellor, 2010). Esta toxina se fija a las terminaciones nerviosas presinápticas de las neuronas colinérgicas y lleva a quimiodenervación temporal y reducción de la actividad neural, además de cambios en los receptores muscarínicos en la vejiga (Datta, *et al.*, 2010).

B. Falla del mecanismo esfintérico

CIC es el tratamiento conservador de primera línea en este grupo. Aunque estos pacientes tienen resistencia muy baja a la salida, la función atónica de la vejiga puede producir alguna retención. Casi siempre, CIC cada cuatro a seis horas evita la fuga. Cuando CIC no es posible y el aumento en la presión intravesical se vuelve excesiva, el sujeto puede portar almohadillas o pañales. La farmacoterapia no ha producido éxito hasta la fecha.

C. Tratamiento quirúrgico

1. Esfinterotomía. En el caso de varones espásticos hiperreflexivos, este procedimiento puede eliminar la resistencia de salida; de este modo, con un dispositivo externo o una sonda con preservativo, la vejiga permanece vacía (Perkash, 2007). Aunque muchos consideran que este procedimiento es la manera más fácil de preservar las vías urinarias superiores, no permite la rehabilitación y puede interferir con otros tratamientos.

2. Aumento de la vejiga. En personas con mala distensibilidad por hipertrofia o fibrosis de la pared vesical, el aumento mejora la función de almacenamiento. Si el mecanismo esfintérico es adecuado, pueden usarse segmentos intestinales destubularizados para expandir una pequeña vejiga contraída. Por lo general, los pacientes necesitan realizar CIC para vaciar la vejiga después del procedimiento quirúrgico.

3. Esfínter urinario artificial (AUS). En el caso de sujetos con fuerte daño esfintérico y vejiga con baja presión y gran capacidad, el AUS es una opción útil. En hombres, se aplica alrededor de la uretra bulbosa. Cuando el dispositivo está desinflado, el individuo puede orinar mediante contracción del detrusor (si se preserva alguna capacidad) o por esfuerzo y la maniobra de Valsalva. Puede realizarse primero una esfinterotomía completa.

4. Derivación urinaria continente. Este método debe considerarse sólo con la función deteriorada de las vías urinarias superiores. Aun así, a menudo es preferible un simple conducto.

5. Neuroestimulación. En casos seleccionados con sobreactividad del detrusor, la estimulación de las raíces sacras puede suprimir esta sobreactividad. Si pacientes con lesión de la médula espinal, meningomielocele, esclerosis múltiple y otras neuropatías muestran mejoría significativa después de la prueba temporal, se les puede colocar un electrodo permanente sobre la raíz que más responda, por lo general S_3.

6. Rizotomía dorsal. La rizotomía dorsal completa de S_2 a S_4 en sentido extra o intradural elimina de manera eficaz la hiperreflexia del detrusor y aumenta la capacidad de la vejiga. Se han visto aumentos de capacidad de 150 o 200 ml a 600 u 800 ml. En pacientes con lesiones suprasegmentarias y espásticas neuromotoras superiores, la implantación de un electrodo en la raíz sacra (marcapasos vesical) promueve la contracción del detrusor y la evacuación de la vejiga.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams P *et al.*; Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society: The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology 2003; 61(1):37-49.

Abrams P *et al.*: Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. Neurourol Urodyn 2010; 29(1): 213-240.

Andersson KE *et al.*: Pharmacological treatment of overactive bladder: Report from the International Consultation on Incontinence. Curr Opin Urol 2009; 19(4):380-394.

Anger JT *et al.*: The prevalence of urinary incontinence among community dwelling adult women: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. J Urol 2006; 175:601.

Broekhuis SR *et al.*: Perineal descent and patients' symptoms of anorectal dysfunction, pelvic organ prolapse, and urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2010; 21(6):721-729.

Carr LK *et al.*: 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2008; 19(6):881-883.

Chancellor MB: Ten years single surgeon experience with botulinum toxin in the urinary tract; clinical observations and research discovery. Int Urol Nephrol 2010; 42(2):383-391.

Corcos J *et al.*: Canadian Urological Association guidelines on urinary incontinence. Can J Urol 2006; 13:3127.

Datta SN *et al.*: Immunohistochemical expression of muscarinic receptors in the urothelium and suburothelium of neurogenic and idiopathic overactive human bladders, and changes with botulinum neurotoxin administration. J Urol 2010; 184(6):2578-2585.

DeLancey JO: Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: The hammock hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1994; 170(6):1713-1720.

Dmochowski R, Staskin D: Mixed incontinence: Definitions, outcomes, and interventions. Curr Opin Urol 2005; 15:374.

Drouin J *et al.*: Burch colposuspension: Long-term results and review of published reports. Urology 1999; 54:808.

Fong ED, Nitti VW: Review article: Mid-urethral synthetic slings for female stress urinary incontinence. BJU Int 2010; 106(5):596-608.

Ghoniem G *et al.*: Durability of urethral bulking agent injection for female stress urinary incontinence: 2-year multicenter study results. J Urol 2010; 183(4):1444-1449.

Hawkins K *et al.*: The prevalence of urinary incontinence and its burden on the quality of life among older adults with Medicare supplement insurance. Qual Life Res 2010; 20(5):723-732.

Igawa Y *et al.*: Beta3-adrenoceptor agonists: Possible role in the treatment of overactive bladder. Korean J Urol 2010; 51(12):811-818.

Irwin DE *et al.*: Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. BJU Int 2011; 108(7):1138-1139.

Kaplan SA *et al.*: Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: A systematic review. Int J Clin Pract 2011; 65(4):487-507.

Kulseng-Hanssen S, Berild GH: Subjective and objective incontinence 5 to 10 years after Burch colposuspension. Neurourol Urodyn 2002; 21:100.

Kuo HC, Liu HT: Therapeutic effects of add-on botulinum toxin A on patients with large benign prostatic hyperplasia and unsatisfactory response to combined medical therapy. Scand J Urol Nephrol 2009; 43(3):206-211.

Lightner D *et al.*: Randomized controlled multisite trial of injected bulking agents for women with intrinsic sphincter deficiency: Mid-urethral injection of Zuidex via the Implacer versus proximal urethral injection of Contigen cystoscopically. Urology 2009; 74(4): 771-775.

Lin G *et al.*: Treatment of stress urinary incontinence with adipose tissue-derived stem cells. Cytotherapy 2010; 12(1):88-95.

Lleberia J *et al.*: Surgical treatment of mixed urinary incontinence: Effect of anterior colpoplasty. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2011; 22(8):1025-1030.

Mitterberger M *et al.*: Autologous myoblasts and fibroblasts for female stress incontinence: A 1-year follow-up in 123 patients. BJU Int 2007; 100(5):1081-1085.

Mitterberger M *et al.*: Myoblast and fibroblast therapy for post-prostatectomy urinary incontinence: 1-year followup of 63 patients. J Urol 2008; 179(1):226-231.

Miyazato M, *et al.*: Effect of duloxetine, a norepinephrine and serotonin reuptake inhibitor, on sneeze-induced urethral continence reflex in rats. Am J Physiol Renal Physiol 2008; 295(1):F264-F271.

Morgan DM *et al.*: Urethral sphincter morphology and function with and without stress incontinence. J Urol 2009; 182(1):203-209.

Norton R, Brubaker L: Urinary incontinence in women. Lancet 2006; 367:57.

Novara G *et al.*: Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. Eur Urol 2010; 58(2):218-238.

Perkash I: Transurethral sphincterotomy provides significant relief in autonomic dysreflexia in spinal cord injured male patients: Long-term followup results. J Urol 2007; 177(3):1026-1029.

Petros PE, Ulmsten UI: An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1990; 153:7-31.

Swift S *et al.*: Test-retest reliability of the cotton swab (Q-tip) test in the evaluation of the incontinent female. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2010; 21(8):963-967.

Tanagho EA, Schmidt RA: Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. J Urol 1988; 140(6): 1331-1339.

Thompson JH *et al.*: Sacral neuromodulation: Therapy evolution. Indian J Urol 2010; 26(3):379-384.

Ulmsten U *et al.*: A multicenter study of tension-free vaginal tape (TVT) for surgical treatment of stress urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1998; 9(4):210-213.

Yamamoto T *et al.*: Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells for the treatment of stress urinary incontinence in patients undergoing radical prostatectomy: Report of two initial cases. Int J Urol 2010; 17(1):75-82.

31

Trastornos de las glándulas suprarrenales

Christopher J. Kane, MD, FACS

Los trastornos de las glándulas suprarrenales llevan a síndromes endocrinos clásicos como el de Cushing, hiperaldosteronismo y exceso de catecol por feocromocitoma (figura 31.1). El diagnóstico de estos trastornos requiere evaluación endocrina cuidadosa e imagenología con tomografía computarizada (CT) o resonancia magnética nuclear (MRI).

Además, muchas lesiones suprarrenales se descubren en imagenología de corte transversal realizadas por otras razones. Estos "incidentalomas" requieren evaluación metabólica y valoración para determinar la necesidad de tratamiento.

ENFERMEDADES DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

SÍNDROME DE CUSHING

Es el trastorno clínico causado por la producción excesiva de cortisol. La mayoría de los casos (80%) se deben a hiperplasia corticosuprarrenal estimulada por sobreproducción de corticotropina (ACTH, hormona adrenocorticotrópica), conocida como enfermedad de Cushing. Casi 10% de los casos se deben a producción ectópica de corticotropina en tumores que no son hipofisarios. La producción ectópica de corticotropina ocurre con mayor frecuencia en el carcinoma pulmonar de células pequeñas. Otros tumores que producen corticotropina son carcinoides (pulmonar, tímico, digestivo), insulinomas pancreáticos (tumores de células de isletas), carcinoma tiroideo medular, feocromocitoma y carcinoma de células pequeñas de la próstata. El adenoma suprarrenal es la causa de 5% de los casos y el carcinoma lo es de otro 5%. En niños, el carcinoma corticosuprarrenal es la causa más común de síndrome de Cushing.

▶ Fisiopatología

La producción excesiva de cortisol en el tejido corticosuprarrenal lleva a estado catabólico. Esto causa liberación de aminoácidos en tejido muscular, que el hígado transforma en glucosa y glucógeno mediante gluconeogénesis. Las estructuras proteínicas debilitadas resultantes (tejido muscular y elástico) producen abdomen protuberante y curación deficiente de lesiones, debilidad muscular generalizada y osteoporosis marcada, que empeora por excesiva pérdida de calcio en la orina.

Además, la glucosa se transforma en gran medida en grasa que aparece en sitios característicos como abdomen, almohadillas grasas supraclaviculares y mejillas. Hay tendencia a la diabetes, con elevada concentración de glucosa plásmica en ayuno en 20% de los casos y tolerancia anormal a la glucosa en 80% de los afectados.

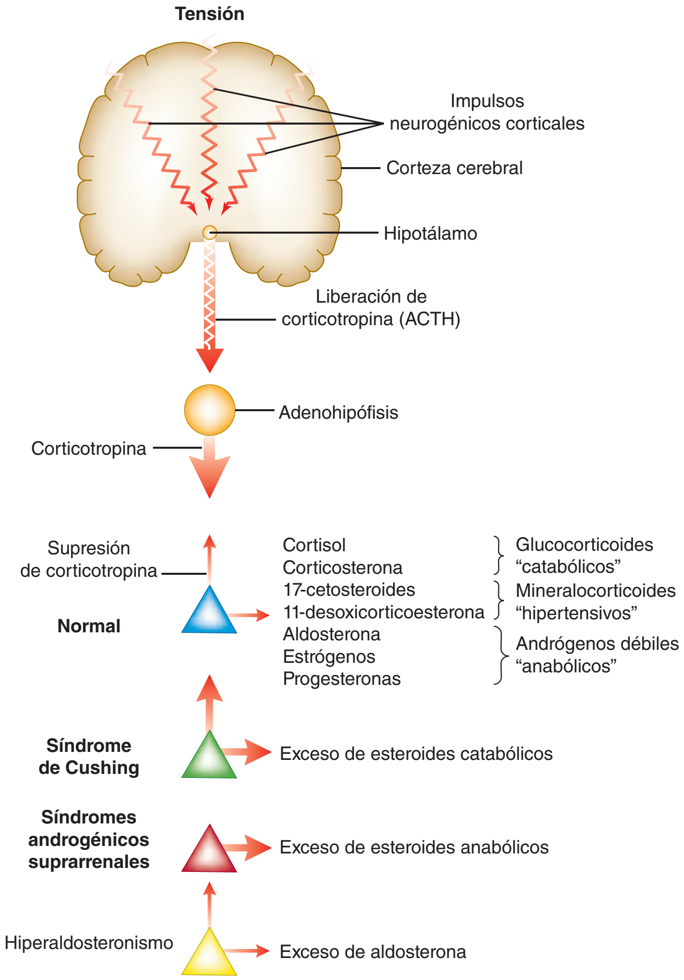
El exceso de cortisol también suprime los mecanismos inmunitarios, haciendo que los pacientes sean susceptibles a infección. La inhibición de la función de los fibroblastos por exceso de cortisol interfiere aún más con la cicatrización de lesiones.

En 90% de los casos hay hipertensión. Aunque la concentración de aldosterona no suele ser elevada, el propio cortisol ejerce efecto hipertensivo cuando existe en cantidades excesivas, como 11-desoxicorticosterona. La hipertensión puede acompañarse de manifestaciones de exceso de mineralocorticoides (hipopotasemia y alcalosis), sobre todo en personas con síndrome de corticotropina ectópica o carcinoma corticosuprarrenal.

▶ Patología

En la hiperplasia suprarrenal, las células se parecen a las de la zona fasciculada de la corteza suprarrenal normal. El adenocarcinoma franco revela pleomorfismo e invasión de la cápsula, el sistema vascular, o ambos (figura 31.2). Puede ocurrir invasión local y la metástasis es común a hígado, pulmones, hueso o encéfalo. La distinción histológica entre adenoma y adenocarcinoma suele ser difícil.

En presencia de adenoma o tumor maligno, la atrofia de las cortezas de ambas glándulas ocurre porque el principal producto secretor del tumor es el cortisol, que inhibe la secreción hipofisaria de corticotropina. Por tanto, aunque la neoplasia sigue creciendo, la corteza suprarrenal contralateral se atrofia.


Tensión
Impulsos neurogénicos corticales
Corteza cerebral
Hipotálamo
Liberación de corticotropina (ACTH)
Adenohipófisis
Corticotropina
Supresión de corticotropina
Normal
Cortisol
Corticosterona
17-cetosteroides
11-desoxicorticoesterona
Aldosterona
Estrógenos
Progesteronas
Glucocorticoides "catabólicos"
Mineralocorticoides "hipertensivos"
Andrógenos débiles "anabólicos"
Síndrome de Cushing
Exceso de esteroides catabólicos
Síndromes androgénicos suprarrenales
Exceso de esteroides anabólicos
Hiperaldosteronismo
Exceso de aldosterona

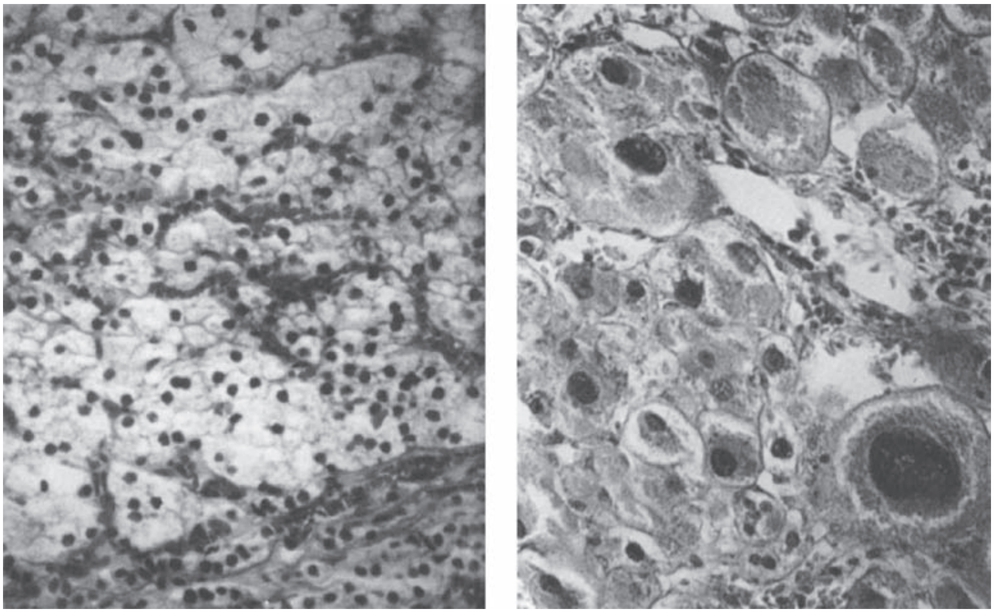
▲ **Figura 31.1.** Relaciones hipotalámico-hipofisario-corticosuprarrenales en varios síndromes corticosuprarrenales.

▶ Datos clínicos

A. Síntomas y signos (figuras 31.3 y 31.4)

La presencia de por lo menos tres de los siguientes síntomas y signos sugiere síndrome de Cushing:

1. Obesidad (con excepción de las extremidades), cara de luna y almohadillas de grasa de las áreas supraclavicular y dorsocervical (joroba de búfalo).
2. Estrías (rojas y deprimidas) sobre abdomen y muslos.
3. Hipertensión (casi siempre presente).
4. Neuropatía proximal con debilidad marcada, sobre todo en el cuádriceps femoral, lo que vuelve difícil, por ejemplo, levantar una silla sin ayuda.
5. Labilidad emocional, irritabilidad, dificultad para dormir y, en ocasiones, personalidad psicótica.
6. Osteoporosis (común) con dorsalgia por fracturas de compresión de las vértebras lumbares, además de fracturas en costillas.
7. En 80% de los casos hay hiperglucemia posprandial y en 20% concentración elevada de glucosa en plasma en ayuno.
8. En grado variable, hay características de exceso de andrógenos suprarrenales en mujeres con síndrome de Cushing. Tales signos no se encuentran en el caso de adenoma, son más intensos en carcinomas y existen en un grado intermedio en la enfermedad de Cushing. Constan de recesión



▲ **Figura 31.2.** ***Izquierda:*** aspecto histológico de un adenoma benigno típico de la corteza suprarrenal integrado por gran cantidad de células idénticas de la zona fasciculada (extirpado de una mujer de 39 años de edad con síndrome de Cushing). ***Derecha:*** corte extirpado de una mujer de 36 años de edad con adenocarcinoma metastásico que muestra significante pleomorfismo de las células. La invasión de una vena grande no se muestra en esta micrografía. Obsérvese que los adenomas benignos en ocasiones tienen este aspecto, pero sin invasión de la circulación sanguínea. (Reproducida, con permiso, de: Forsham PH. The adrenal cortex. En: Williams RH [ed]. Textbook of Endocrinology, 4a. ed. Saunders, 1968.)

de la línea de nacimiento del pelo, hirsutismo, mamas pequeñas y sobredesarrollo muscular generalizado, con profundización de la voz.

No es posible identificar la causa a partir de la sola presentación clínica.

B. Datos de laboratorio

La cuenta de leucocitos puede estar elevada, en el rango de 12 000 a 20 000/μl, por lo general con menos de 20% de linfocitos. Hay policitemia en más de la mitad de los casos, y la hemoglobina va de 14 a 16 g/dl. Sin embargo, puede ocurrir anemia en pacientes con tumores malignos que secretan corticotropina de manera ectópica.

En la química sanguínea se puede observar aumento en las concentraciones séricas de Na^+ y CO_2, además de reducción en las concentraciones de K^+ sérico. Puede haber hiperglucemia.

1. Pruebas específicas de síndrome de Cushing. Los siguientes exámenes se realizan para determinar si el paciente tiene síndrome de Cushing.

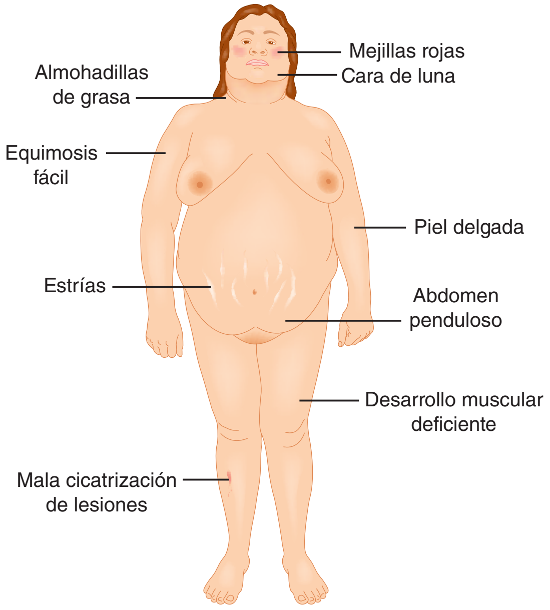
a) **Concentración de cortisol en orina de 24 horas.** El cortisol se mide en una recolección de orina de 24 horas (rango normal: 10 a 50 μg/24 h). Un valor de cortisol en orina de más del doble es típico del síndrome de Cushing.

Pueden ocurrir elevaciones falsas positivas en enfermedad aguda, depresión y alcoholismo. Sin embargo, la obesidad no lleva la concentración de cortisol libre urinario arriba de lo normal.

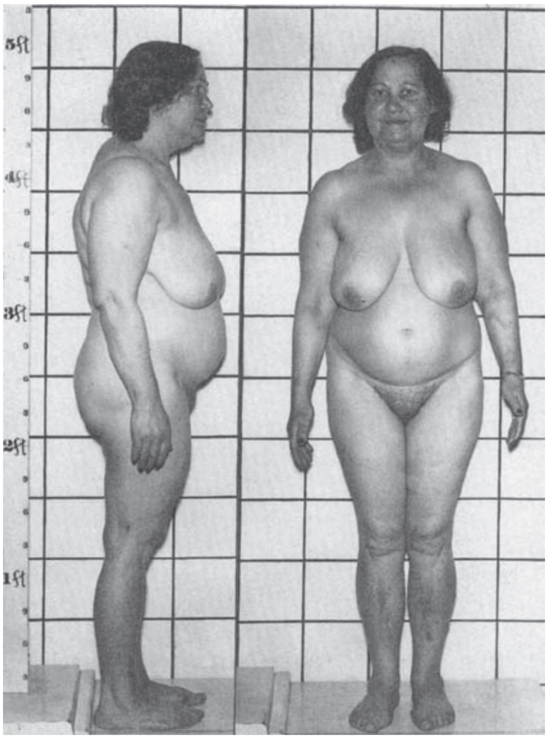
b) **Supresión de corticotropina y cortisol en plasma con dexametasona.** En bajas dosis, la dexametasona se usa para evaluar la supresión de retroalimentación de corticotropina y la producción de cortisol por parte de los glucocorticoides. Si se administra dexametasona a las 11 pm, la corticotropina se suprime en personas normales, pero no en quienes padecen síndrome de Cushing. La dexametasona es útil porque tiene 30 veces la potencia del cortisol como supresor de corticotropina y no se mide en los métodos actuales de cortisol en plasma u orina.

El procedimiento consiste en administrar 1 mg de dexametasona oral a las 11 pm y extraer sangre entre las 8:00 y 9:00 am para medir el cortisol en plasma. Si la concentración es menor a 5 μg/dl (lo normal son 5 a 20 mg/dl), puede descartarse el síndrome de Cushing. Si el valor supera 10 μg/dl, hay síndrome de Cushing. Una lectura en el rango de 5 a 10 μg/dl es equívoca y debe repetirse la prueba, o puede medirse el cortisol en la orina.

Mujeres que toman anticonceptivos tienen concentraciones elevadas de cortisol en plasma porque, como en el embarazo, el estrógeno estimula la producción de globulina fijada



▲ **Figura 31.3.** Dibujo de un caso típico de síndrome de Cushing que muestra las principales características clínicas. (Reproducida, con permiso, de: Forsham PH. The adrenal cortex. En: Wiliams RH [ed.]. Textbook of Endocrinology, 4th ed. Saunders, 1968).



▲ **Figura 31.4.** Paciente con enfermedad de Cushing. Obsérvese la cara de luna roja, la línea del nacimiento del cabello hacia atrás, la joroba de búfalo sobre la séptima vértebra, el abdomen protuberante y los brazos y las piernas delgados de manera inapropiada.

al cortisol. Las píldoras deben retirarse por lo menos tres semanas antes de la prueba de supresión de dexametasona. Otros trastornos que causan respuestas falsas positivas son enfermedad aguda, depresión y alcoholismo. Además, casi 15% de los pacientes obesos no suprimen cortisol con esta prueba.

2. Pruebas específicas para diferenciar causas del síndrome de Cushing. Las diversas causas de este trastorno pueden determinarse con gran exactitud (en 95% de los casos) con los recursos siguientes:

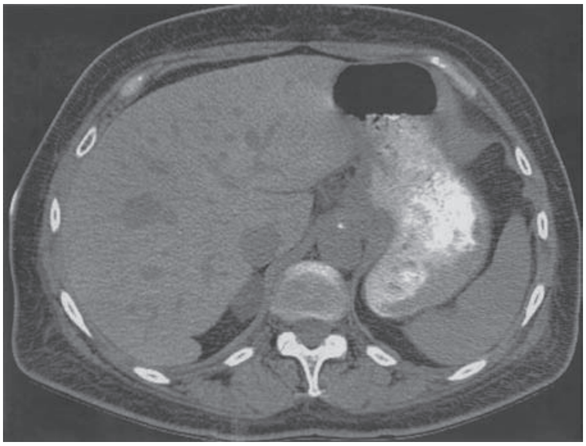
a) **Concentración de corticotropina en plasma.** Si se ha establecido el diagnóstico de síndrome de Cushing, esta prueba diferencia las causas dependientes de corticotropina (enfermedad de Cushing y síndrome de corticotropina ectópica) de los tumores suprarrenales, que son independientes de la corticotropina. El rango normal son 10 a 50 pg/ml. Pacientes con enfermedad de Cushing tienen concentraciones de corticotropina que van de 10 a 200 pg/ml; en el síndrome de corticotropina ectópica, las concentraciones suelen ser > 200 pg/ml, y las personas con tumores suprarrenales tienen concentraciones suprimidas de corticotropina (< 5 pg/ml).

b) **Concentraciones de andrógenos en plasma.** En sujetos con adenomas suprarrenales, las concentraciones de andrógenos son normales o bajas, y en el carcinoma corticosuprarrenal, esas cifras suelen ser muy elevadas.

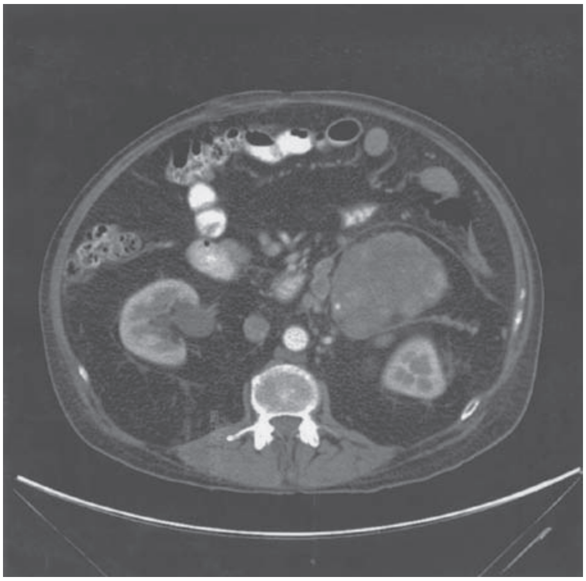
C. Datos radiográficos y exploraciones especiales

1. Localización de la fuente del exceso de corticotropina. Cuando las pruebas sugieren enfermedad de Cushing o síndrome de corticotropina ectópica y existe concentración elevada en plasma, debe identificarse la fuente de la corticotropina. Ya que la gran mayoría de estos pacientes tienen enfermedad de Cushing y a que casi todos los que muestran secreción ectópica de corticotropina tienen un cáncer obvio, el primer paso consiste en realizar una *MRI hipofisaria*. Esta prueba es positiva en 50 a 60% de los individuos con enfermedad de Cushing; en el resto, el diagnóstico debe establecerse mediante el muestreo de las concentraciones de corticotropina en el drenado venoso de la adenohipófisis (los senos cavernosos y los petrosos inferiores). Si la MRI y el muestreo venoso no revelan una fuente hipofisaria de corticotropina, las CT de tórax y abdomen se usan para localizar un tumor ectópico.

2. Localización de lesiones suprarrenales. Pacientes con síndrome de Cushing y sospecha de tumores suprarrenales y concentraciones nulas de corticotropina deben someterse a una CT del abdomen con cortes de 3 mm a través de



▲ **Figura 31.5.** CT sin contraste de un adenoma suprarrenal benigno. Unidades de Hounsfield < 10. (Imagen por cortesía de Fergus Coakley, MD; UCSF Radiology Department.)



▲ **Figura 31.6.** CT de contraste de un carcinoma corticosuprarrenal izquierdo. Obsérvense el borde irregular y las pequeñas masas satélites en sentido medial. (Imagen cortesía de Fergus Coakley, MD; UCSF Radiology Department.)

las glándulas suprarrenales. Los tumores suprarrenales que causan síndrome de Cushing suelen medir > 3 cm de diámetro (figura 31.5) y, por tanto, es fácil visualizarlos. Por lo general, los adenomas miden de 3 a 6 cm de diámetro; los carcinomas pueden medir > 5 cm de diámetro (figura 31.6) y suelen presentan invasión local o producir metástasis en hígado y pulmones en el momento del diagnóstico. En personas con tumores suprarrenales, las glándulas suprarrenales contralaterales están suprimidas y, por tanto, tienen aspecto atrófico o normal en la CT. El dato de hipertrofia de las glándulas suprarrenales bilaterales es típico de enfermedad de Cushing o del síndrome de corticotropina ectópica. La ecografía o la MRI también pueden usarse para localizar las glándulas suprarrenales, aunque, al parecer, estas técnicas no ofrecen ventajas significativas sobre la CT.

▶ Tratamiento

A. Enfermedad de Cushing

Tiene que localizarse un microadenoma hipofisario, que es la causa más común de hiperplasia corticosuprarrenal bilateral, y se le debe retirar mediante cirugía. El método de elección es la *resección transesfenoidal* realizada por un neurocirujano experimentado. Se reporta éxito en más de 80% de los casos, y en casi todos ellos se preservan las funciones endocrinas de la hipófisis.

B. Síndrome de corticotropina ectópica

El tratamiento de estos pacientes es difícil porque la mayoría tienen cáncer avanzado e hipercortisolismo grave. La extirpación del tumor primario es, de manera evidente, el tratamiento a seguir; sin embargo, la resección curativa está limitada a unos cuantos casos con tumores benignos, como carcinoides bronquiales. A los individuos con tumor residual o metastásico debe tratárseles primero con inhibidores suprarrenales, y si eso no tiene éxito, debe considerarse la suprarrenalectomía bilateral.

C. Suprarrenalectomía bilateral total

Está indicada en pacientes con enfermedad de Cushing cuyo tumor hipofisario no es resecable y en quienes el tratamiento médico no logra controlar el exceso de cortisol. Se prefiere un método laparoscópico para la suprarrenalectomía, porque reduce de manera significativa la morbilidad y la estancia en el hospital, en comparación con la suprarrenalectomía abierta. La suprarrenalectomía bilateral también está indicada en individuos con síndrome de corticotropina ectópica que presentan hipercortisolismo que amenaza la vida, además de quienes no puedan ser controlados mediante inhibidores de secreción suprarrenal.

1. Preparación prequirúrgica. Debido a que la eliminación de la fuente de exceso de cortisol lleva de manera inevitable a insuficiencia suprarrenal temporal o permanente, es de la mayor importancia administrar cortisol por vía prequirúrgica y continuar el tratamiento de sustitución después de la cirugía para controlar la enfermedad de Addison. En el periodo posquirúrgico, la dosis se va reduciendo hasta que la medicación oral proporcione control suficiente.

2. Estado posquirúrgico. El paciente se siente bien después de la eliminación de la fuente de exceso de corticotropina, de la suprarrenalectomía o mientras recibe una elevada dosis de hidrocortisona mayor de la excreción diaria usual de casi 20 mg. Es importante reducir la sustitución de esteroides de manera gradual en un periodo de varios días. El día de la intervención quirúrgica se administran 200 mg de cortisol; la dosis se reduce luego de manera gradual en días sucesivos (150, 100, 80, 60 y 40 mg) hasta que se alcanza una dosis de mantenimiento de 20 a 30 mg de cortisol combinados con 0.1 mg de fludrocortisona.

D. Adenomas y adenocarcinomas suprarrenales

Casi todos los adenomas suprarrenales y los carcinomas suprarrenales más pequeños se extirpan ahora por vía laparoscópica, lo que permite de nuevo una estancia más corta en el hospital y la recuperación más rápida de la cirugía. Ahora casi todos los pacientes permanecen en hospitalización un día después de una suprarrenalectomía laparoscópica, si su tratamiento metabólico lo permite. Está surgiendo cierta evidencia de que tumores suprarrenales pequeños y selectos pueden tratarse con ablación por radiofrecuencia (RFA). No se conoce la eficacia a largo plazo de este método. Los carcinomas suprarrenales grandes, con invasión local o que afectan la vena cava inferior, son los mejor tratados mediante cirugía abierta.

1. Preparación prequirúrgica. Es la misma que para la hiperplasia bilateral, porque, en este caso, la glándula suprarrenal restante es atrófica y, por tanto, el paciente es hiposuprarrenal.

2. Tratamiento posquirúrgico y seguimiento. Se administra cortisol antes de la intervención quirúrgica, en las dosis descritas antes y luego se reduce hasta una dosis de reemplazo de 20 a 30 mg/día. La hidrocortisona se administra por vía oral en una dosis de 10 mg, tres veces al día, para empezar, y se reduce dentro de las dos a tres semanas siguientes a 10 mg al día, administrados a las 7 u 8 a.m. El tratamiento de sustitución puede ser necesario durante seis meses a dos años, dependiendo de la velocidad de recuperación de la glándula residual. Muy pocas veces es necesario el tratamiento con mineralocorticoides, porque las glándulas suprarrenales atróficas suelen producir suficiente aldosterona. Personas con carcinoma corticosuprarrenal no suelen curarse mediante cirugía y requieren tratamiento adicional.

E. Tratamiento médico

No hay un método eficaz para inhibir la secreción de corticotropina; sin embargo, en muchos casos la hipersecreción suprarrenal puede controlarse con inhibidores de la secreción suprarrenal de cortisol. El tratamiento médico está indicado en pacientes que no pueden someterse a cirugía (p. ej., por debilidad o infarto reciente del miocardio) o en quienes no han tenido éxito en la resección de su tumor hipofisario, ectópico o suprarrenal.

El cetoconazol es el fármaco de elección actual, pues bloquea la secreción de cortisol al inhibir P450c11 y P450scc. La dosis total requerida es 800 a 1 600 mg/día administrados en partes. Los efectos secundarios son insuficiencia suprarrenal, pruebas de la función hepática alteradas y hepatotoxicidad en unos cuantos pacientes.

La metirapona puede usarse sola o agregarse si el cetoconazol solo no tiene éxito en normalizar las concentraciones de cortisol. La dosis usual son 1 a 4 g diarios administrados en cuatro tomas.

Aminoglutetimida y trilostano también inhiben la secreción suprarrenal, pero ya no se usan con mucha frecuencia.

El mitotano es, a la vez, un inhibidor de la secreción suprarrenal y un citotóxico que daña las células corticosuprarrenales. Se usa de manera casi exclusiva en individuos con carcinoma corticosuprarrenal residual, en quienes ayuda a reducir la hipersecreción de cortisol. La dosis usual son 6 a 12 g diarios, en tres a cuatro tomas. En casi 70% de los pacientes se logra reducir la secreción de esteroides y en 35% se logra reducción en el tamaño del tumor; sin embargo, no hay evidencia convincente de que el fármaco prolongue la supervivencia. En 80% de los casos ocurren efectos secundarios como náusea, vómito, diarrea, depresión y somnolencia.

▶ Pronóstico

El tratamiento de hipercortisolismo suele llevar a desaparición de síntomas y de muchos signos en días o semanas, pero la osteoporosis suele persistir en adultos, mientras que la hipertensión y la diabetes a menudo mejoran. La enfermedad de Cushing tratada mediante adenomectomía hipofisaria tiene excelente pronóstico temprano, y el seguimiento a largo plazo muestra índice de recurrencia de casi 10%. Personas con el síndrome de corticotropina ectópica y tumores malignos en general tienen mal pronóstico. A sujetos con lesiones benignas se les puede curar mediante la resección del tumor. La remoción de un adenoma suprarrenal ofrece excelente pronóstico, y estos pacientes se curan mediante una suprarrenalectomía unilateral.

El resultado para individuos con carcinoma corticosuprarrenal es malo. El antineoplásico mitotano reduce los síntomas y signos del síndrome de Cushing, pero hace poco para prolongar la supervivencia. La radioterapia y la quimioterapia no se aplican con éxito en estos casos.

SÍNDROMES ANDROGÉNICOS SUPRARRENALES

Son más comunes en mujeres. Pueden observarse hiperplasia suprarrenal bilateral congénita y tumores benignos y malignos. En contraste con el síndrome de Cushing, que cataboliza proteínas, los síndromes androgénicos son anabólicos. En casos no tratados, hay marcada recesión de la línea de inicio del cabello, aumento en el crecimiento de la barba y excesivo crecimiento de pelo púbico y sexual, en general, en ambos géneros. En hombres, hay agrandamiento del pene, por lo general con atrofia de los testículos; en mujeres, ocurre el agrandamiento del clítoris, con atrofia de mamas y amenorrea. La masa muscular aumenta y el contenido de grasa disminuye, lo que lleva a una figura poderosa pero delgada. La voz se vuelve más profunda, sobre todo en mujeres; este último proceso es irreversible, porque es causado por hipertrofia de la laringe. En ambos géneros hay aumento en la agresividad física sexual y en la libido.

1. Hiperplasia androgénica suprarrenal congénita bilateral

▶ Fisiopatología

Un defecto congénito en ciertas enzimas suprarrenales lleva a la producción de esteroides anormales, que causan un *trastorno de diferenciación sexual* (DSD) en mujeres y *macroge-*

nitosomia en hombres. El defecto enzimático está relacionado con exceso de producción de andrógenos en el útero. En mujeres, las estructuras del conducto de Müller (ovarios, útero y vagina) se desarrollan de manera normal, pero el exceso de andrógenos ejerce efecto masculinizante en el seno urogenital y el tubérculo genital, de modo que la vagina está conectada a la uretra, la que a su vez se abre en la base del clítoris agrandado. Los labios a menudo se hipertrofian. El aspecto externo es el de hipospadias grave con criptorquidia.

La corteza suprarrenal secreta sobre todo esteroides anabólicos y androgénicos, lo que lleva a varios grados de deficiencia de cortisol dependiente de la naturaleza del bloqueo de la enzima. Esto aumenta la secreción de corticotropina, lo que causa hiperplasia de ambas cortezas suprarrenales. Las cortezas siguen secretando grandes cantidades de esteroides anabólicos, androgénicos o hipertensivos inapropiados. La ausencia o reducción de la concentración usual de tejido de varias enzimas es responsable de bloqueos en las vías sintéticas corticosuprarrenales. La deficiencia de 21-hidroxilasa, que es la causa más común de hiperplasia suprarrenal congénita, no permite la transformación de 17α-hidroxiprogesterona en cortisol. Esta deficiencia común ocurre en dos formas: la variedad con pérdida de sal, con aldosterona baja a ausente, y la más frecuente, sin pérdida de sal. Los lactantes tienen insuficiencia suprarrenal y DSD; los niños más grandes desarrollan pubertad seudoprecoz y crecimiento acelerado, además de maduración esquelética. Otras alteraciones enzimáticas causan defectos específicos en la diferenciación sexual, insuficiencia suprarrenal, hipertensión o pérdida de sal.

Datos clínicos

A. Síntomas y signos

En niñas recién nacidas, el aspecto de los genitales externos es el de hipospadias marcada con criptorquidia. Los varones lactantes pueden tener aspecto normal al nacer. En una época temprana de la vida intrauterina, se vieron expuestos a exceso de andrógenos, la más marcada de las anomalías.

En casos no tratados, hirsutismo, masa muscular excesiva y, con el tiempo, amenorrea, son la regla. El desarrollo mamario es deficiente. En hombres, el crecimiento del falo es excesivo. A menudo, los testículos son atróficos a causa de la inhibición de la secreción de gonadotropina por parte de los andrógenos elevados. En contadas ocasiones, restos hiperplásicos corticosuprarrenales en los testículos los hacen más grandes y firmes. En la mayoría de los casos, hay azoospermia después de la pubertad.

En hombres y mujeres con hiperplasia, el ritmo de crecimiento se encuentra, al principio, aumentado, de modo que son más altos que sus compañeros de clase. A la edad de nueve o 10 años, la fusión prematura de las epífisis causada por el exceso de andrógenos produce la terminación del crecimiento, de modo que estos pacientes tienen baja estatura de adultos.

B. Datos de laboratorio

Las concentraciones de 17-cetosteroides en orina son más elevadas de lo normal, para el género y la edad, y androstenediona, DHEA, DHEA-S y testosterona están elevadas en plasma. La corticotropina en plasma también está alta, y en pacientes con el defecto más común (deficiencia de 21-hidroxilasa), la 17α-hidroxiprogesterona en plasma es muy elevada. Los estudios de cromosomas son normales.

C. Datos radiográficos

Las radiografías muestran aceleración de la edad ósea.

D. CT

Suele mostrar glándulas suprarrenales hipertrofiadas.

Tratamiento

Es imperativo hacer un diagnóstico temprano. El tratamiento de la causa es médico y tiene el objetivo de suprimir la secreción excesiva de corticotropina, con lo que se minimiza el exceso de androgenicidad. Esto se logra mediante el reemplazo de las secreciones suprarrenales con cortisol o prednisona en dosis suficiente para suprimir la producción de andrógenos suprarrenales y, por tanto, evitar la virilización y el rápido crecimiento óseo. En pacientes con deficiencia de mineralocorticoides, la fludrocortisona (0.05 a 0.3 mg, dependiendo de la gravedad y la edad) junto con una buena ingesta de sal son necesarias para estabilizar la presión arterial y el peso corporal.

Después de la pubertad, la vagina puede separarse por medios quirúrgicos de la uretra y abrirse en la posición normal en el perineo. La administración juiciosa de estrógenos o píldoras anticonceptivas feminiza a las pacientes.

Pronóstico

Si el tratamiento se reconoce en etapa temprana y la supresión de corticotropina empieza aun antes de la reparación quirúrgica de la anomalía genital, el resultado en el crecimiento y el desarrollo lineal normal es excelente. La demora en el tratamiento produce de manera inevitable dificultades para crecer. En algunas mujeres, la menstruación empieza después del tratamiento, y la concepción y el parto pueden presentarse cuando las anormalidades anatómicas son mínimas o se han reparado mediante cirugía.

2. Tumores corticosuprarrenales. Cuando estos tumores producen andrógenos son, con más frecuencia, carcinomas; sin embargo, se han reportado unos cuantos adenomas benignos. La mayoría de los carcinomas también hipersecretan otras hormonas (como cortisol o 11-desoxicorticosterona) y, por tanto, su presentación clínica es variable. Las mujeres afectadas presentan exceso de andrógenos, que puede ser lo bastante fuerte como para causar virilización. Muchas de ellas también tienen síndrome de Cushing y exceso de mineralocorticoides (hipertensión e hipopotasemia). En hombres adultos, los andrógenos excesivos pueden no causar manifestaciones clínicas y el diagnóstico puede demorar hasta que se produce dolor abdominal o se localiza una masa en esta misma zona. Los pacientes también pueden manifestar síndrome de Cushing y exceso de mineralocorticoides.

EL SÍNDROME HIPERTENSIVO, HIPOPOTASÉMICO (ALDOSTERONISMO PRIMARIO)

La producción excesiva de aldosterona, causada sobre todo por aldosteronoma o hiperplasia bilateral espontánea de la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal, lleva a la combinación de hipertensión, hipopotasemia, nocturia y poliuria. Un síndrome que se parece a la diabetes insípida nefrogénica puede ocurrir como resultado de daño irreversible a los túbulos colectores renales. La alcalosis puede causar contracciones tónicas.

▶ Fisiopatología

La aldosterona excesiva, que actúa sobre la mayor parte de las membranas celulares en el cuerpo, produce cambios típicos en el túbulo renal distal y el intestino delgado, lo que lleva a pérdida de potasio urinario junto con aumento en la reabsorción de sodio renal y secreción de iones hidrógeno. Esto provoca agotamiento del potasio, alcalosis metabólica, mayor concentración de sodio en plasma e hipervolemia. Con concentraciones bajas de potasio en suero, la capacidad de concentración del riñón se reduce y los túbulos ya no responden a la administración de vasopresina mediante mayor reabsorción de agua. Por último, el trastorno en la liberación de insulina secundario al agotamiento del potasio aumenta la intolerancia a los carbohidratos en casi 50% de los casos.

La renina en plasma y, de manera secundaria, la angiotensina en plasma, se reducen por el exceso de aldosterona como resultado de la expansión del volumen sanguíneo. En una etapa temprana, en el curso del exceso de producción de aldosterona, puede haber hipertensión con concentración normal de potasio en suero. Más adelante, la concentración de potasio también se reduce, y eso sugiere el diagnóstico.

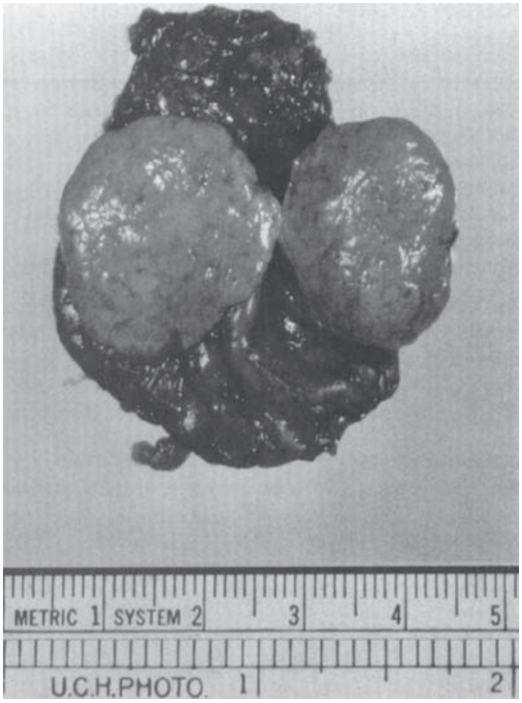
▶ Datos clínicos

A. Síntomas y signos

La hipertensión suele ser el signo de presentación, y la hipopotasemia acompañante sugiere exceso de mineralocorticoides. Las cefaleas son comunes, la nocturia casi siempre está presente, y ocurren raros episodios de parálisis con muy bajas concentraciones de potasio en suero. Entumecimiento y hormigueo de las extremidades se relacionan con alcalosis que puede conducir a tetania.

B. Datos de laboratorio

Antes de que se hagan las pruebas (lo que se analiza más adelante, en este capítulo), se debe tener la seguridad de que el paciente no está tomando anticonceptivos orales ni otras preparaciones con estrógeno, porque pueden aumentar las concentraciones de renina y angiotensina y, por tanto, las de aldosterona, con lo que se eleva de manera artificial la presión arterial. El retiro de esos medicamentos por una semana es obligatorio. También deben descontinuarse los diuréticos, porque reducen el volumen sanguíneo e inducen aldosteronismo secundario e hipopotasemia. Además, si el paciente está sometido a dieta con restricción de sal, la aldosterona suele estar elevada.



▲ **Figura 31.7.** Aldosteronoma típico de color amarillo canario relacionado con el síndrome de hipertensión, hipopotasemia y alcalosis. Obsérvese el tamaño más o menos pequeño de este tumor comparado con otros tipos de neoplasias corticosuprarrenales.

En el verdadero exceso de aldosterona, el sodio sérico está un poco elevado y el CO_2 es mayor, mientras que el potasio en suero es muy bajo, por ejemplo, ≤ 3 meq/L. Las determinaciones de potasio en orina y suero mientras el paciente está recibiendo el reemplazo correcto de sodio proporciona una prueba de detección. El agotamiento de potasio se determina si la concentración de ese elemento en orina es menor de 30 meq/l/24 h, pero la concentración de potasio sérico es menor (≤ 3 meq/L).

El diagnóstico definitivo se basa en una concentración elevada de aldosterona en orina y plasma. El paso inicial consiste en obtener las concentraciones simultáneas de aldosterona y renina en plasma. Si la aldosterona está elevada y la renina se suprime en una relación < 20:1, el diagnóstico se establece. Una confirmación adicional puede obtenerse al encontrar elevada la concentración de aldosterona en una muestra de orina de 24 horas.

C. Localización

Una CT de corte delgado es el procedimiento inicial, con lo que se localiza un adenoma en casi 90% de pacientes (figura 31.7). Si no se visualiza un adenoma, la muestra de aldosterona y cortisol de la vena suprarrenal diferencia de manera correcta al adenoma de la hiperplasia en casi todos los casos.

Diagnóstico diferencial

Hiperaldosteronismo secundario puede acompañar a hipertensión renovascular. Esto también se relaciona con alcalosis hipopotasémica; sin embargo, la concentración de renina está elevada, en lugar de suprimida. La hipertensión esencial no causa cambios en el patrón de electrolitos. Las pruebas definitivas para el hiperaldosteronismo muestran resultados negativos.

Tratamiento

A. Aldosteronoma

Si se ha determinado el sitio del tumor, sólo es necesario extirpar las áreas suprarrenales afectadas. Una vez más, el procedimiento de elección es la suprarrenalectomía unilateral laparoscópica, que se práctica con mucho éxito para resolver el defecto metabólico.

B. Hiperplasia nodular bilateral

Casi ninguna autoridad recomienda la resección de ambas glándulas suprarrenales, porque la caída en la presión arterial sólo es temporal y el desequilibrio hidricoelectrolítico puede continuar. Se recomienda tratamiento médico.

C. Tratamiento médico

Si es necesario posponer la cirugía, si la hipertensión es leve en una persona de edad avanzada o si la causa es hiperplasia bilateral, puede tratarse con espironolactona (25 a 50 mg por vía oral, cuatro veces al día). La amilorida, un diurético que preserva el potasio, puede administrarse en dosis de hasta 20 a 40 mg/día. Otros antihipertensivos también pueden ser necesarios.

Pronóstico

Después del retiro de un adenoma suprarrenal, se resuelve la hipopotasemia. Casi 70% de los pacientes se vuelven normotensos y 50% muestran reducción de la hipertensión. La hiperplasia nodular bilateral no es adecuada para tratamiento quirúrgico, y los resultados del tratamiento médico son variables.

ENFERMEDADES DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

FEOCROMOCITOMA

El feocromocitoma, derivado de la cresta neural, es uno de los síndromes hipertensivos que se curan mediante cirugía. No muestra predilección de género. El feocromocitoma representa mucho menos de 1% de los casos de hipertensión, pero se diagnostica y trata con rapidez. Suele ocurrir de manera espontánea, pero 10% de los casos ocurren en personas con otros trastornos, como neurofibromatosis, o síndromes familiares, como neoplasia endocrina múltiple tipo II o enfermedad de Von Hippel-Lindau. El tumor es bilateral o extrasuprarrenal en 10% de los casos en adultos y su porcentaje es aún mayor en niños; por tanto, casi siempre resulta familiar.

Datos clínicos

A. Síntomas y signos

La hipertensión puede ser sostenida e indistinguible de la elevación común de la presión arterial, o paroxística, que se presenta por periodos y luego cede a niveles normales. Estos ataques suelen precipitarse a causa de mecanismos desencadenantes de varios tipos, como perturbaciones emocionales y tensión al defecar.

La cefalea suele ser una queja frecuente y su intensidad es correspondiente con el grado de hipertensión. Es común el aumento en la sudoración. Puede ocurrir taquicardia con palpitaciones. La hipotensión postural es un dato frecuente, como resultado del menor volumen de plasma. La debilidad profunda puede ocurrir después de un ataque de hipertensión. La pérdida de peso es común.

Menor movilidad gastrointestinal, ansiedad e inestabilidad psíquica también son comunes y se deben al exceso de catecoles en circulación.

B. Diagnóstico bioquímico

Las pruebas de metanefrinas plasmáticas con fraccionamiento libre y con fraccionamiento urinario de 24 horas son de referencia para feocromocitoma. En el 2005 International Symposium on Pheochromocytoma se concluyó que una de estas dos pruebas debe usarse para el diagnóstico inicial y la detección de feocromocitoma. Aún se discute sobre la elección de la prueba bioquímica y si se miden los valores en plasma u orina, pero los siguientes principios quedan claros: 1) No se recomienda la detección de la población hipertensa, por la baja incidencia de feocromocitoma (casi 0.1%). 2) Las personas con feocromocitoma que muestran hipertensión sostenida suelen tener muy elevadas las catecolaminas o los metabolitos en orina y plasma. Más de 80% de estos sujetos tienen valores en orina dos veces mayores de lo normal y catecolaminas totales en plasma (Epi + Norepi) mayores de 2 000 ng/l. Las concentraciones de esta magnitud son poco comunes en pacientes sin feocromocitoma, excepto en enfermedad aguda importante. 3) Las personas que sólo tienen hipertensión episódica pueden mostrar concentraciones de catecolaminas en plasma aleatorias y valores de orina de 24 horas normales. La evaluación de estos individuos debe dirigirse a obtener catecolaminas en plasma durante un episodio o hacer que el paciente recolecte valores de orina cronometrados (como cada dos a cuatro horas) desde el inicio de un episodio. 4) Las pruebas de supresión o estimulación no se recomiendan, excepto en los casos raros en que el diagnóstico no puede establecerse mediante procedimientos de rutina.

1. Mediciones urinarias. Son el procedimiento diagnóstico tradicional. Los valores normales se muestran en el cuadro 31.1, y series recientes en pacientes con feocromocitoma se presentan en el cuadro 31.2. Estos datos sugieren que las mediciones de metanefrinas (MN) o las catecolaminas son más útiles que la medición de ácido vanililmandélico, porque más de 80% de los pacientes tienen valores elevados más del doble. Las MN y las normetanefrinas

Cuadro 31.1. Mediciones de orina de 24 horas en pacientes con feocromocitoma.

Orina	
Norepinefrina:	10 a 100 μg/24 h
Epinefrina:	hasta 20 μg/24 h
Normetanefrina y metanefrina:	menos de 1.5 mg/24 h
Ácido vanililmandélico (VMA):	2 a 9 mg/24 h
Plasma	
Norepinefrina:	100 a 200 pg/ml
Epinefrina:	30 a 50 pg/ml

Fuente: reimpreso, con permiso, de: Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. Medicine, 1991;70:46.

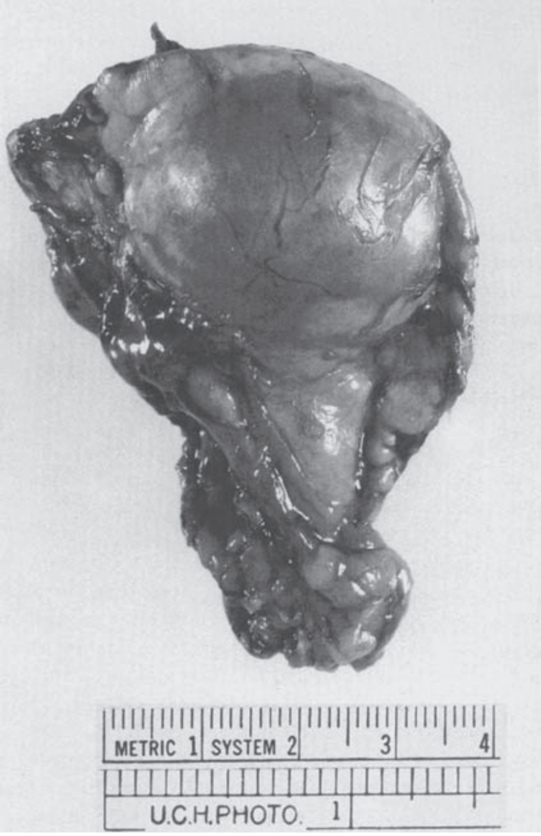
(NMN) urinarias localizadas que se miden mediante radioinmunoensayo son muy simples y exactas. En un punto de corte de 500 ng/ml de creatinina para MN o NMN, Ito y colaboradores (1998) reportaron 100% de sensitividad y especificidad. A quienes sólo presentan síntomas o hipertensión episódicos se les debe estudiar con recolecciones de orina más cortas, si los estudios de 24 horas son normales.

2. Catecolaminas en plasma. Estos valores, cuando se miden mediante métodos específicos, son elevados en la mayoría de las personas con feocromocitoma; sin embargo, la frecuencia de valores falsos positivos limita la utilidad diagnóstica. Por tanto, en sujetos con feocromocitoma e hipertensión sostenida, 85% tienen valores de catecolaminas por arriba de 2 000 ng/L. Sin embargo, cuando se incluye a quienes sólo tienen hipertensión paroxística, sólo 75% presentan valores superiores a 2 000 ng/L. Los valores entre 600 y 2 000 ng/ml suelen obtenerse en sujetos tensionados o ansiosos sin feocromocitoma. Esto es cierto sobre todo si se obtienen muestras mediante venipunción, sin colocar antes una sonda intravenosa con el paciente en posición supina por 30 minutos. Sin embargo, las mediciones de catecolaminas en plasma tienen interés, porque las concentraciones demasiado elevadas durante un episodio pueden ser diagnósticas; por el contrario, valores normales durante episodios de hipertensión marcada excluyen, en esencia, el diagnóstico.

Cuadro 31.2. Catecolaminas en orina y plasma.

	Normal núm. (%)	Elevadas 1 a 2X núm. (%)	Elevadas > 2X núm. (%)
VMA (*n* = 384)	41 (11)	86 (22)	257 (67)
MN (*n* = 271)	12 (5)	33 (12)	226 (83)
UFC (*n* = 319)	14 (4)	30 (10)	275 (86)

VMA, ácido vanililmandélico; MN, metanefrina; UFC, cortisol urinario libre.
Nota: los valores de la lista representan las medias de los rangos normales, que varían para cada laboratorio.
Fuente: reimpreso, con permiso, de: Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. Medicine, 1991;70:46.



▲ **Figura 31.8.** Feocromocitoma grande típico. A la remoción le siguió la remisión completa de la hipertensión.

▶ Localización del tumor

Los feocromocitomas son intraabdominales en 98% de los casos, y 90% son intrasuprarrenales (10% son bilaterales, sobre todo en síndromes familiares). Los feocromocitomas suprarrenales suelen encontrarse dentro del abdomen y están localizados a lo largo de la cadena simpática, las áreas periaórticas y la bifurcación de la aorta. Los tumores también pueden surgir de la vejiga. Los feocromocitomas extraabdominales se presentan en el mediastino posterior, en raras ocasiones en el corazón o el pericardio y pocas veces en el cuello. Los tumores < 2 cm de diámetro son raros, y casi todos miden > 3 cm (figura 31.8). Por tanto, casi todos los feocromocitomas son más grandes que los límites inferiores de resolución de las técnicas actuales de imagenología.

A. CT

Es un procedimiento imagenológico inicial de elección. Con la tecnología actual, muestra casi todos los tumores intraabdominales, la mayoría extrasuprarrenales. Las estructuras circundantes pueden esconder a pequeños tumores en abdomen, pelvis y tórax. La CT no es útil para determinar si una masa suprarrenal es en realidad un feocromocitoma (si la masa suprarrenal se encuentra por coincidencia o si las determinaciones de catecoles son equívocas, la masa suprarrenal podría ser un adenoma no funcional). En este caso, MRI o las técnicas con metaiodobencilguanidina (MIBG) pueden ser útiles.

B. MRI

La exactitud para detectar feocromocitoma con MRI es tan alta como con CT, pero el costo es mayor en casi todas las instituciones. MRI tiene la ventaja de mayor especificidad diagnóstica, porque las imágenes con ponderación en T2 o las obtenidas con realce de gadolinio muestran mayor intensidad de señal del feocromocitoma (en comparación con el hígado) que las obtenidas con adenomas suprarrenales. Datos limitados sugieren que MRI puede ser superior a CT para localizar tumores extrasuprarrenales.

C. MIBG

La gammagrafía con MIBG se ha vuelto importante en la localización de feocromocitomas. El compuesto es absorbido por feocromocitomas, ganglioneuromas, neuroblastomas y otros tumores de la cresta neural, además de algunos carcinoides. Las pruebas MIBG son positivas en casi 85 a 90% de los pacientes con feocromocitomas. MIBG tiene gran utilidad en la localización de: 1) lesiones pequeñas; 2) lesiones extrasuprarrenales; 3) lesiones bilaterales, y 4) depósitos metastásicos en pacientes con tumores cancerosos.

Estrategia diagnóstica

Pacientes con índice elevado de sospecha clínica y elevación de más del doble de catecoles en orina deben someterse a CT suprarrenales. Si la CT revela un tumor unilateral y la glándula suprarrenal contralateral es normal, el diagnóstico está establecido. Sujetos con síndromes familiares y en quienes se sospecha cáncer deben someterse a MIBG para determinar la extensión de la enfermedad. Si la CT suprarrenal es negativa, MIBG o MRI de tórax y abdomen están indicadas para localizar el tumor.

Si la sospecha clínica es baja y los catecoles en orina son normales, los procedimientos de imagenología no están indicados. Sin embargo, no es poco frecuente que personas en bajo riesgo con base en las manifestaciones clínicas tengan elevaciones leves persistentes de catecolaminas. En esta situación, un solo procedimiento de imagenología suprarrenal negativo debe bastar para terminar la evaluación, y debe darse seguimiento clínico al paciente, y reevaluársele, si es lo conveniente.

Tratamiento

A. Tratamiento prequirúrgico

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de feocromocitoma, debe prepararse al paciente para cirugía con el fin de reducir la incidencia de complicaciones durante el procedimiento y la hipotensión subsiguiente. La mayor experiencia se tiene con el bloqueador alfa-adrenérgico de acción prolongada fenoxibenzamina, y su uso tiene mortalidad y morbilidad quirúrgicas mínimas. La dosis inicial es 10 mg, dos veces al día, y es posible que los pacientes requieran hospitalización para reposo en cama y líquidos intravenosos para superar la mayor hipotensión ortostática inicial que se presenta en la mayoría de casos. La dosis puede entonces calcularse hacia arriba cada dos a tres días por varias semanas, hasta que la presión arterial sea menor a 160/90 mmHg y se hayan eliminado los síntomas. Las dosis en el rango de 100 a 200 mg/día suelen usarse de manera rutinaria; sin embargo, no se dispone de datos que respalden la superioridad de estas dosis. Las dosis más elevadas de fenoxibenzamina no están relacionadas con mayor riesgo de hipotensión posquirúrgica. Los beta-bloqueadores suelen ser innecesarios, a menos que se observen taquicardia y arritmias.

La metirosina (alfa-metilparatirosina), un inhibidor de la síntesis de catecolaminas, también es útil para tratamiento prequirúrgico, aunque la experiencia actual es limitada. La dosis inicial es de 250 mg cada seis horas, y se requieren dosis totales diarias de 2 a 4 g. El tratamiento prequirúrgico por una a dos semanas es, al parecer, suficiente para prevenir complicaciones quirúrgicas. La metirosina puede usarse junto con alfa-bloqueadores.

Se ha reportado éxito mediante el tratamiento prequirúrgico con prazosina, bloqueadores del canal de calcio y labetalol.

B. Cirugía

Es el tratamiento de base para feocromocitoma. Requiere control prequirúrgico adecuado de los síntomas y la hipertensión con alfa-bloqueadores o metirosina. Durante el procedimiento, la hipertensión se controla con nitroprusiato, y se usan antiarrítmicos si son necesarios. El reemplazo adecuado de volumen es esencial y, junto con el tratamiento médico prequirúrgico, evita la hipotensión posoperatoria.

Si CT y MIBG muestran sólo una lesión suprarrenal solitaria en pacientes con enfermedad esporádica, se prefiere un método laparoscópico unilateral. En el caso de pequeños tumores o de personas en riesgo de enfermedad bilateral, suele realizarse la suprarrenalectomía parcial, que se relaciona con resultados similares a los de la suprarrenalectomía. La enfermedad bilateral o maligna puede requerir un método transabdominal, y aunque la resección total no es factible, la citorreducción del tumor facilita el posterior tratamiento médico del exceso de catecolaminas.

Feocromocitoma maligno

La incidencia de cáncer en feocromocitomas se ha estimado, de manera tradicional, en casi 10%, aunque series recientes describen una incidencia más elevada. Por tanto, todos los pacientes deben someterse a seguimiento serial para detectar recurrencias tempranas. Pacientes con metástasis conocida deben someterse a citorreducción quirúrgica de la zona accesible. El exceso de catecolaminas puede controlarse en pacientes con alfa-bloqueo, metirosina, o ambas. A pesar de reportes entusiastas de quimioterapia o tratamiento con ^{131}I-MIBG, sólo una minoría de los casos, al parecer, tienen remisiones sostenidas.

Pronóstico

En general, el pronóstico es bueno. Con mejor comprensión de la enfermedad, las muertes quirúrgicas ya son raras. La presión arterial vuelve a cifras normales en la mayoría de las personas con tumores benignos. Los pacientes con cáncer tienen hipertensión persistente y requieren los diversos tratamientos analizados antes.

INCIDENTALOMA

La presentación más común de masas suprarrenales es la detección incidental en imagenología de corte transversal realizada por otras razones. El diagnóstico diferencial es muy amplio (revísese el cuadro 31.3) e incluye adenoma benigno, los tumores suprarrenales funcionales ya descritos, metástasis y lesiones suprarrenales benignas como mielolipoma y neurofibroma. Se requiere un método sistemático para diferenciar masas suprarrenales funcionales que requieren extirpación y las lesiones que conllevan un riesgo significativo de carcinoma del adenoma no funcional benigno más común.

Evaluación metabólica

Se requieren la investigación de antecedentes y exploración física cuidadosas, con énfasis en el patrón de obesidad, virilización, intolerancia a la glucosa e hipertensión. La declaración de consenso del NIH recomienda la prueba metabólica para todos los incidentalomas suprarrenales. Deben realizarse análisis de laboratorio con electrolitos séricos, incluidos glucosa y potasio. Si existe hipopotasemia, están indicados análisis adicionales en busca de aldosteronoma. Hay tres pruebas de primera línea para detectar pacientes con incidentalomas en busca de síndrome de Cushing: una prueba de supresión de dexametasona nocturna de dosis baja, una prueba de cortisol salival a horas elevadas de la noche y una prueba tradicional de cortisol libre en orina de 24 horas. La Endocrine Society recomienda cualquiera de las primeras dos pruebas porque la de cortisol libre en orina tal vez no sea lo bastante sensitiva para detectar síndrome de Cushing subclínico. Al paciente también deben aplicársele las pruebas de metanefrinas fraccionadas libres en plasma o la de metanefrina fraccionada en orina de 24 horas para descartar feocromocitoma. Se realizan pruebas metabólicas adicionales cuando hay signos o síntomas sospechosos o cuando las pruebas de detección son anormales.

Si la prueba que identificó la masa suprarrenal es una ecografía o CT, una MRI puede ser útil para diferenciar las diversas causas de masas suprarrenales. Debido a que los adenomas suprarrenales tienen abundantes lípidos intracitoplásmicos, a menudo pueden confirmarse mediante CT y MRI.

Cuadro 31.3. Diagnóstico diferencial de incidentaloma suprarrenal.

- Adenoma
- Metástasis
- Linfoma
- Feocromocitoma
- Neuroblastoma
- Carcinoma corticosuprarrenal
- Hematoma
- Mielolipoma
- Hiperplasia suprarrenal
- Quiste suprarrenal
- Enfermedad granulomatosa
- Hemangioma
- Ganglioneuroma

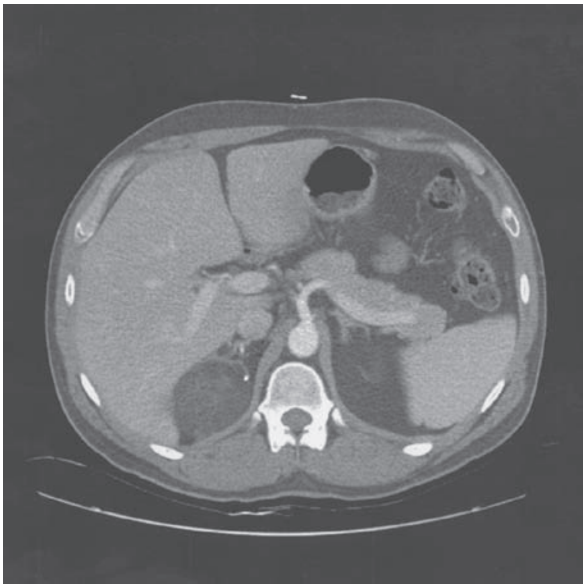
Imagenología

Lesiones con predominio quístico en CT o MRI suelen ser benignas y se les puede dar seguimiento con imagenología serial. Los quistes suprarrenales benignos se caracterizan por paredes delgadas sin realce, atenuación de líquido en CT y, tal vez, calcificaciones periféricas en casi 50 por ciento.

Características sospechosas de cáncer son masas sólidas grandes, hemorrágicas o necróticas. La MRI suele ser heterogénea en imágenes ponderadas en T1 y T2, a causa de hemorragia interna.

Masas con grasa notoria en CT (menos de 30 de unidades de Hounsfield [HU]) son mielolipomas (figura 31.9), lesiones suprarrenales no funcionales benignas con componentes lípidos y mieloides. Los mielolipomas suelen ser asintomáticos o provocar dolor si sangran.

La sensitividad de la CT sin contraste para adenomas benignos va de 50 a 80%, dependiendo del umbral del valor de atenuación de HU elegido (figura 31.5). Si se elige un umbral menor de 10 HU, la especificidad es de 84 a 100%. La image-



▲ **Figura 31.9.** Mielolipoma suprarrenal derecho grande. Obsérvese la densidad similar en CT de la grasa perinéfrica y subcutánea. (Imagen por cortesía de Fergus Coakley, MD; UCSF Radiology Department.)

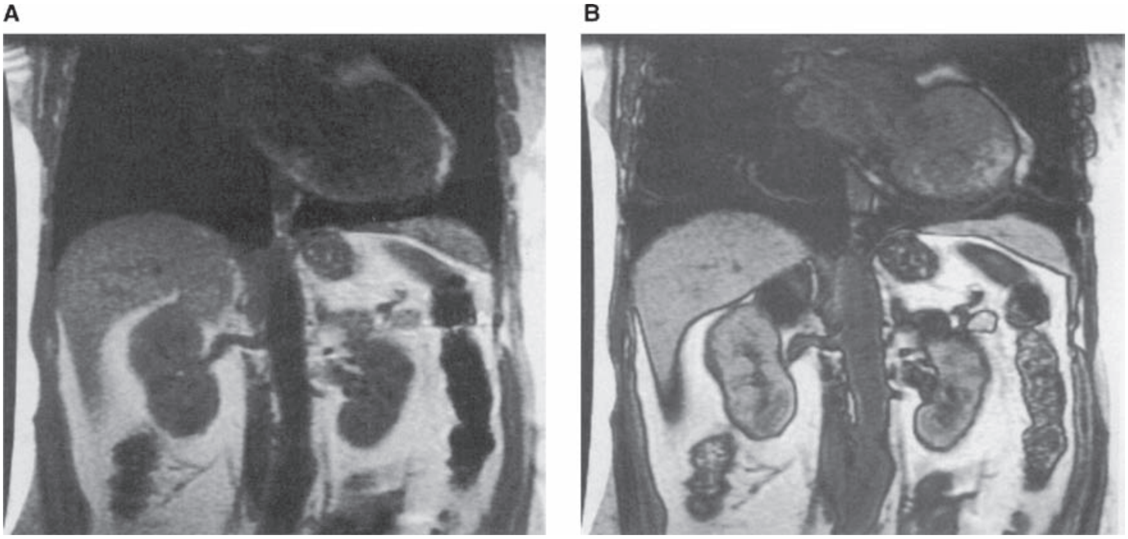


Figura 31.10. MRI coronal en fase (**A**) y fuera de fase (**B**) de un paciente con adenomas suprarrenales no funcionales benignos bilaterales. (Imagen por cortesía de Fergus Coakley, MD; UCSF Radiology Department.)

nología por desplazamiento químico es una técnica de MR para identificar lípidos intracelulares. Imágenes con ponderación en T1 en fase y fuera de fase permiten distinguir protones de agua y de grasa de los que sólo son de agua. Se han reportado sensitividades de 81 a 87%, con especificidades de 92 a 100% para MRI con desplazamiento químico (figura 31.10).

Algoritmo para diagnóstico

La biopsia percutánea guiada por CT puede ser adecuada para masas suprarrenales con características imagenológicas sospechosas de metástasis o en pacientes con cáncer conocido. Deben extirparse todas las masas suprarrenales funcionales y las que miden > 5 cm. La suprarrenalectomía laparoscópica es la técnica preferida y se usa en la mayoría de los casos, con excepción de masas sospechosas de cáncer o con evidencia de extensión local. Las masas suprarrenales no funcionales < 5 cm deben evaluarse en busca de características radiográficas relacionadas con cáncer y eliminárseles si son irregulares o hemorrágicas, o han mostrado crecimiento. Puede aplicarse un método individualizado para masas no sospechosas ni funcionales < 5 cm. Puede ser conveniente eliminar lesiones en el rango de 3 a 5 cm en individuos más jóvenes bien informados, para evitar la carga de seguimiento radiográfico. Por lo general, es posible dar seguimiento a masas < 3 cm. Hay evidencia creciente de que algunos incidentalomas que tienen pruebas de detección negativas iniciales pueden causar enfermedad de Cushing "subclínica". Por tanto, si un sujeto con un incidentaloma tiene síntomas o signos de enfermedad de Cushing, lo adecuado son pruebas de detección adicionales o repetidas.

NEUROBLASTOMA

Los neuroblastomas tienen su origen en la cresta neural y, por tanto, pueden desarrollarse a partir de cualquier parte de la cadena simpática. La mayoría de ellos surgen en el retroperitoneo, y 45% afectan a la glándula suprarrenal. Estos últimos ofrecen peor pronóstico. En la infancia, el neuroblastoma es la enfermedad neuroplásica más común después de leucemia y tumores encefálicos. La mayoría de ellos se encuentran en los primeros dos años y medio de vida, pero algunos se llegan a ver hasta después de los 50 años de edad, cuando son, al parecer, menos agresivos. Se han observado anormalidades musculares y cardiacas, además de hemihipertrofia en relación con neuroblastoma.

Las metástasis se dispersan a través de la circulación sanguínea y los vasos linfáticos. Los sitios comunes en niños son cráneo y huesos largos, ganglios linfáticos regionales, hígado y pulmón. La invasión local es común. En lactantes, que disfrutan del mejor pronóstico, las metástasis suelen limitarse al hígado y la grasa subcutánea.

La siguiente estadificación de neuroblastomas suele aceptarse:

Etapa I.	Tumores confinados a la estructura de origen.
Etapa II.	Tumores que tienen continuidad más allá del órgano, pero que no cruzan la línea media. Los ganglios linfáticos ipsilaterales pueden verse afectados.
Etapa III.	Tumores que continúan más allá de la línea media. Pueden verse afectados ganglios linfáticos regionales.
Etapa IV.	Enfermedad remota que afecta órganos del esqueleto, tejidos suaves y grupos de ganglios linfáticos distantes.
Etapa IV-S.	Pacientes en etapa I o II con dispersión remota de tumor confinada a uno o más de los siguientes sitios: hígado, piel o médula ósea.

Datos clínicos

A. Síntomas

Los padres, el médico o el paciente suelen percibir una masa abdominal. Casi 70% de los afectados tienen metástasis cuando se les ve por primera vez. Síntomas relacionados con la metástasis son fiebre, malestar general, osteodinia, crecimiento menor y estreñimiento o diarrea.

B. Signos

Una masa en la fosa renal suele ser palpable y aun visible; a menudo se extiende más allá de la línea media. El tumor suele ser nodular y fijo, porque tiende a tener invasión local. Puede percibirse evidencia de metástasis: proptosis por metástasis al cráneo, hígado nodular hipertrófico o masa ósea. A menudo se encuentra hipertensión.

C. Datos de laboratorio

La anemia es común. Los análisis de orina y de la función renal son normales. Ya que 70% de los neuroblastomas generan cifras aumentadas de norepinefrina y epinefrina, deben medirse las concentraciones urinarias de ácido vanililmandélico y homovanílico. Las estimaciones seriales de estas sustancias durante el tratamiento definitivo pueden usarse como marcadores tumorales. Un regreso a las concentraciones normales es alentador, mientras que las concentraciones en aumento indican tumor residual o progresivo. La aspiración de la médula ósea puede revelar células tumorales.

D. Datos radiográficos

Las radiografías simples pueden mostrar una masa y desplazamiento de los riñones u otros órganos. Las CT se usan para definir el tamaño del tumor, invasión vascular (por ejemplo, de la vena cava), dispersión local del tumor y metástasis distante. Evaluación adicional incluye CT torácica para determinar si hay metástasis en el pulmón y gammagrafía ósea para identificar metástasis en el esqueleto. Muchos de estos tumores absorben el ^{131}I-MIB; por tanto, esta prueba puede usarse para estadificación.

Diagnóstico diferencial

El tumor de Wilms también es una enfermedad infantil. La imagenología muestra la distorsión calicial característica de un tumor renal intrínseco. No se observa esta distorsión en el neuroblastoma, que tan sólo desplaza al riñón. Hidronefrosis, enfermedad poliquística renal y hemorragia suprarrenal neonatal pueden confundirse con neuroblastoma. La CT es muy útil para diferenciar las diversas lesiones.

Tratamiento

La escisión quirúrgica de un tumor representa el cuidado estándar en pacientes en etapas I y II. Aunque el neuroblastoma es radiosensitivo, la radioterapia suele usarse como parte del tratamiento multimodal de enfermedad de alto riesgo. En cáncer en etapa IV y en etapa III de alto riesgo, la quimioterapia suele administrarse después de cirugía y radioterapia para cáncer residual. Entre los fármacos útiles se incluyen cisplatino, ciclofosfamida, doxorrubicina y etopósido. Hay evidencia de que después de la quimioterapia y la cirugía o radiación para cáncer residual, el trasplante de médula ósea seguido por ácido 13-*cis*-retinoico prolonga la supervivencia específica de enfermedad en pacientes de alto riesgo y es ahora un cuidado estándar.

Pronóstico

Las personas con cánceres en etapas I y II tienen índice de supervivencia de 80%. Sin embargo, si se incluyen todos los casos, la supervivencia a largo plazo ocurre sólo en 15%. Los lactantes tienen el mejor pronóstico; su índice de supervivencia a dos años se acerca a 60%, y si el tumor está confinado al sitio primario, con o sin dispersión adyacente, el índice de cura es de casi 80%. Factores que definen el neuroblastoma de alto riesgo incluyen edad mayor a un año, metástasis, amplificación del oncogén MYCN y datos histológicos particulares.

En unos cuantos lactantes, se ha observado maduración espontánea de neuroblastoma a ganglioneuroma.

BIBLIOGRAFÍA

General

Brunt LM *et al.*: Outcomes analysis in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for hormonally active adrenal tumors. Surgery 2001; 130:629.

Hsu TH, Gill IS: Bilateral laparoscopic adrenalectomy: Retroperitoneal and transperitoneal approaches. Urology 2002; 59:184.

Kaye DR *et al.*: Partial adrenalectomy: Underused first line therapy for small adrenal tumors. J Urol 2010; 184(1):18-25.

Lin DD *et al.*: Diagnosis and management of surgical adrenal diseases. Urology 2005; 66:476.

Lockhart ME *et al.*: Imaging of adrenal masses. Eur J Radiol 2002; 41:95.

MacGillivray DC *et al.*: Laparoscopic resection of large adrenal tumors. Ann Surg Oncol 2002; 9:480.

Smith CD *et al.*: Laparoscopic adrenalectomy: New gold standard. World J Surg 1999; 23:389.

Winfield HN *et al.*: Laparoscopic adrenalectomy: The preferred choice? A comparison to open adrenalectomy. J Urol 1998; 160:325.

Síndrome de Cushing y tumores corticosuprarrenales

Atkinson AB: The treatment of Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1991; 34:507.

Boushey RP, Dackiw AP: Adrenal cortical carcinoma. Curr Treat Options Oncol 2001; 2:355.

Decker RA *et al.*: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1879: Mitotane and Adriamycin in patients with advanced adrenocortical carcinoma. Surgery 1991; 110:1006.

Doherty GM *et al.*: Time to recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after curative resection of adrenal tumors in patients with Cushing's syndrome. Surgery 1990; 108:1085.

Findling JW, Raff H: Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30:729.

Grus JR, Nelson DH: ACTH-producing pituitary tumors. Endocrinol Metab Clin North Am 1991; 20:319.

Luton JP *et al.*: Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med 1990; 322:1195.

Mendiratta-Lala M *et al.*: Efficacy of radiofrequency ablation in the treatment of small functional adrenal neoplasms. Radiology 2010; 258(1):308-316.

Ng L, Libertino JM: Adrenocortical carcinoma diagnosis, evaluation and treatment. J Urol 2003; 169:5.

Nieman LK *et al.*: The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(5):1526-1540.

Raff H, Findling, JW: A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. Ann Intern Med 2003; 138:980.

Styne DM *et al.*: Treatment of Cushing's disease in childhood and adolescence by transsphenoidal microadenomectomy. N Engl J Med 1984; B310:889.

Trainer PJ, Grossman A: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1991; 34:317.

Tyrrell JB *et al.*: An overnight high-dose dexamethasone suppression test: Rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome. Ann Intern Med 1986; 104:180.

Síndromes androgénicos suprarrenales

Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. Obstet Gynecol 2003; 101(5, Pt 1):995-1007.

Masiakos PT *et al.*: Masculinizing and feminizing syndromes caused by functioning tumors. Semin Pediatr Surg 1997; 6:147.

Mendonca BB *et al.*: Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenocortical neoplasms in childhood and adulthood. J Urol 1995; 154:2004.

Miller WL: Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78:241.

Siegel SF *et al.*: ACTH stimulation tests and plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in women with hirsutism. N Engl J Med 1990; 323:849.

Aldosteronismo primario

Ganguly A: Primary aldosteronism. N Engl J Med 1998; 339:1828.

Gomez-Sanchez CE: Primary aldosteronism and its variants. Cardiovasc Res 1998; 37:8.

Gordon RD: Primary aldosteronism. J Endocrinol Invest 1995; 18:495.

Shen WT *et al.*: Laparoscopic vs open adrenalectomy for the treatment of primary hyperaldosteronism. Arch Surg 1999; 134:628.

Siren J *et al.*: Laparoscopic adrenalectomy for primary aldosteronism. Surg Laparosc Endosc 1999; 9:9.

Vallotton MB: Primary aldosteronism. Part I. Diagnosis of primary hyperaldosteronism. Clin Endocinol (Oxf) 1996; 45:47.

Vallotton MB: Primary aldosteronism. Part II. Differential diagnosis of primary hyperaldosteronism and pseudoaldosteronism. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 45:53.

Young WF Jr *et al.*: Primary aldosteronism: Adrenal venous sampling. Surgery 1996; 120:913.

Feocromocitoma

Eigelberger MS, Duh QY: Pheochromocytoma. Curr Treat Options Oncol 2001; 2:321.

Grossman A *et al.*: Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: Can we reach a consensus? Ann NY Acad Sci 2006; 1073:332-347.

Ito Y *et al.*: Efficacy of single voided urine metanephrine and normetanephrine assay for diagnosing pheochromocytoma. World J Surg 1998; 22:684.

Joris JL *et al.*: Hemodynamic changes and catecholamine release during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Anesth Analg 1999; 88:16.

Kebebew E, Duk QY: Benign and malignant pheochromocytoma: Diagnosis, treatment and follow-up. Surg Oncol Clin N Am 1998; 7:765.

Kercher KW *et al.*: Laparoscopic curative resection of pheochromocytomas. Ann Surg 2005; 241:919.

Lenders JW *et al.*: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? JAMA 2002; 287:1427.

Loh KC *et al.*: The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (1311-MIBG): A comprehensive review of 116 reported patients. J Endocrinol Invest 1997; 20:648.

Peaston RT *et al.*: Overnight excretion of urinary catecholamines and metabolites in the detection of pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:1379.

Incidentaloma

Grumbach MM *et al.*: Management of the clinically inapparent adrenal mass. Ann Intern Med 2003; 138(5):424-429.

Kievit J, Haak HR: Diagnosis and treatment of adrenal incidentaloma: A cost-effectiveness analysis. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29:69.

Korobkin M *et al.*: Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. Radiol 1995; 197:411.

Nieman LK: Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(9):4106-4113.

Terzolo M *et al.*: Adrenal incidentaloma: A new cause of the metabolic syndrome? J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:998.

Neuroblastoma

Maris JM *et al.*: Neuroblastoma. Lancet 2007; 369:2106-2120.

Matthay KK: Neuroblastoma: Biology and therapy. Oncology (Huntingt) 1997; 11:1857.

Matthay KK *et al*: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-*cis*-retinoic acid. N Engl J Med 1999; 341:1165.

Matthay KK *et al.*: Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: A children's oncology group study. J Clin Oncol 2009; 27:1007-1013.

Trastornos renales

32

Jack W. McAninch, MD, FACS, FRCS(E)(Hon)

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LOS RIÑONES

Las anomalías congénitas son más frecuentes en los riñones que en cualquier otro órgano. Algunas no causan dificultad, pero muchas otras (p. ej., hipoplasia, riñones poliquísticos) provocan trastornos en la función renal. Se ha observado que niños con una deformidad general de un oído externo relacionada con mal desarrollo ipsilateral de los huesos faciales pueden tener una anormalidad congénita en el riñón (ectopia o hipoplasia) del lado de la deformidad visible. Se ha observado desplazamiento lateral de los pezones en relación con hipoplasia renal bilateral.

Existe incidencia significativa de agenesia renal, ectopia, malrotación y duplicación, en relación con escoliosis y cifosis congénitas. Agenesia unilateral, hipoplasia y displasia suelen coexistir con supraelevador imperforado del ano. Para comprender de mejor manera estas anormalidades, consúltese el análisis sobre embriología y desarrollo de los riñones, en el capítulo 2.

AGENESIA

La génesis renal bilateral es demasiado rara; no se han reportado más de 400 casos. Los niños afectados no sobreviven. Al parecer, el trastorno no tiene factores predisponentes. Surge sospecha prenatal de la anomalía cuando hay oligohidramnios en la exploración ecográfica fetal. Suelen presentarse hipoplasia pulmonar y deformidades faciales (facies de Potter). La ecografía abdominal suele determinar el diagnóstico.

Es posible que un riñón esté ausente (incidencia estimada: 1 en 450 a 1 000 nacimientos). En algunos casos, esto podría deberse a que falla el desarrollo del brote ureteral (del conducto de Wolff) o, en caso de que éste sí se desarrolle, a que no alcanza el metanefros (riñón adulto). Sin un sistema de drenado, la masa metanéfrica se atrofia. El uréter está ausente en el lado del riñón no formado en 50% de los casos, aunque puede encontrarse un conducto ureteral ciego (consúltese el capítulo 2).

La agenesia renal no causa síntomas; suele encontrarse por accidente en un estudio imagenológico abdominal o renal. No es un diagnóstico fácil de establecer, aunque a la inspección de la vejiga, el borde ureteral está ausente y no se visualiza orificio alguno, porque el riñón podría estar presente pero ser drenado por un uréter cuya apertura es ectópica (en la uretra, la vesícula seminal o la vagina). Si es esencial un diagnóstico definitivo, la gammagrafía, la ecografía y tomografía computarizada (CT) deben establecer el diagnóstico.

Al parecer, hay incidencia creciente de infección, hidronefrosis y cálculos en el órgano contralateral. Otras anomalías congénitas relacionadas con este defecto son cardiacas, de la columna vertebral y anales, además de las anormalidades presentes en husos largos, manos y órganos genitales.

HIPOPLASIA

El término alude a un riñón pequeño. La masa renal total puede estar dividida de manera desigual, en cuyo caso un riñón es más pequeño y el otro más grande, de manera correspondiente, que un órgano normal. Algunos de estos riñones pequeños por causa congénita resultan displásicos a la exploración patológica. Se ha observado hipoplasia unilateral o bilateral en lactantes con síndrome alcohólico fetal y se han reportado anomalías renales en lactantes con exposición a la cocaína *in utero*.

La diferenciación de la atrofia adquirida es difícil. La pielonefritis atrófica suele revelar distorsión típica de los cálices. El reflujo vesicoureteral en lactantes puede causar un riñón enano aun en ausencia de infección. La estenosis de la arteria renal lleva a encogimiento del órgano.

Estos riñones tienen arterias y ramas renales pequeñas y están relacionados con hipertensión, que se alivia mediante nefrectomía. La venografía renal selectiva es útil para distinguir entre un riñón ausente por causa congénita y uno que es pequeño y que no se logra ver.

RIÑONES SUPERNUMERARIOS

La presencia de un tercer riñón es muy rara; la de cuatro riñones separados en un individuo sólo se ha reportado una vez. No debe confundirse esta anomalía con duplicación (o triplicación) de la pelvis renal en un riñón, que no es rara.

DISPLASIA Y RIÑÓN MULTIQUÍSTICO

La displasia renal tiene manifestaciones proteínicas. El riñón multiquístico del neonato suele ser unilateral, no hereditario y caracterizado por una masa quística con lóbulos irregulares. Por lo general, el uréter está ausente o es atrésico. Puede desarrollarse por falta de unión de la nefrona y el sistema recolector. Cuando mucho, sólo se observan unos cuantos glomérulos y túbulos embrionarios. El único dato es el descubrimiento de una masa irregular en la fosa renal. No se observa nada en la urografía, pero en casos excepcionales puede hallarse algún líquido radioopaco. Si el riñón quístico es grande, su compañero suele ser normal. Sin embargo, cuando el órgano afectado es pequeño, es posible que el riñón contralateral sea anormal. La naturaleza quística de la lesión puede revelarse mediante ecografía, y el diagnóstico puede establecerse *in utero*. Si el médico considera que ha hecho el diagnóstico correcto, no se necesita tratamiento. Si hay duda acerca del diagnóstico, la nefrectomía es el procedimiento de elección. Se han observado cambios neoplásicos en displasia renal multiquística, pero se le considera un trastorno benigno.

El riñón multiquístico suele relacionarse con anormalidades contralaterales renales y ureterales. La obstrucción de la unión ureteropélvica contralateral es uno de los problemas más observados. La evaluación diagnóstica de ambos riñones es necesaria para determinar el grado general de desarrollo anómalo.

También se observa displasia del parénquima renal en relación con obstrucción o reflujo ureteral que tal vez estuvo presente en una etapa temprana de la infancia. Es más o menos común como una lesión renal segmentaria que afecta el polo superior de un riñón duplicado cuyo uréter está obstruido por un ureterocele congénito. También puede encontrarse en vías urinarias muy obstruidas por válvulas uretrales posteriores. En este caso, la lesión puede ser bilateral.

En el aspecto microscópico, el parénquima renal está “desorganizado”. Pueden observarse quistes tubulares y glomerulares de tipo fetal. Además, suelen verse islas de cartílago metaplásico. El común denominador es, al parecer, la obstrucción fetal.

POLIQUISTOSIS DEL ADULTO

Es un trastorno hereditario autosómico dominante y casi siempre bilateral (95% de los casos). La enfermedad encontrada en lactantes es diferente de la hallada en adultos, aunque la literatura reporta una pequeña cantidad de lactantes con la variedad de adultos. La primera es una enfermedad autosómica recesiva donde la esperanza de vida es corta, mientras que la diagnosticada en adultos es autosómica dominante. Por lo general, los síntomas aparecen después de los 40 años de edad. Pueden observarse quistes en hígado, bazo y páncreas en relación con ambas formas. Los riñones son más grandes de lo normal y están cubiertos con quistes de varios tamaños.

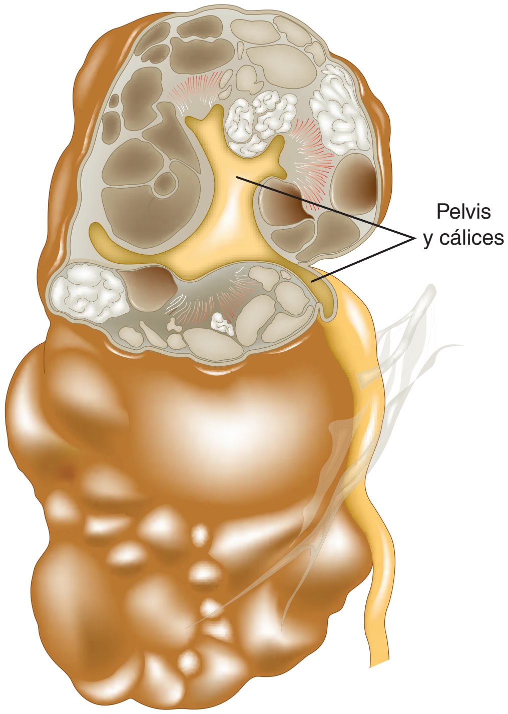
Etiología y patogénesis

La evidencia sugiere que los quistes surgen por defectos en el desarrollo de los túbulos colectores y uriníferos y en el mecanismo de su unión. Los túbulos secretores ciegos que están conectados a glomérulos funcionales se vuelven quísticos. A medida que los quistes se agrandan, comprimen el parénquima adyacente, lo destruyen por isquemia y ocluyen túbulos normales. El resultado es disfunción progresiva.

Patología

En el aspecto macroscópico, los riñones suelen estar agrandados. Su superficie está cubierta con quistes de varios tamaños (figura 32.1). En el corte, los quistes se encuentran dispersos en el parénquima. La calcificación es rara. El líquido quístico suele ser de color ámbar, pero puede haber hemorragias.

En el aspecto microscópico, la cobertura de los quistes consta de una sola capa de células. El parénquima renal puede mostrar fibrosis peritubular y evidencia de infección secundaria. Al parecer, hay reducción en la cantidad de glomérulos, algunos de los cuales pueden estar hialinizados. El engrosamiento renal arteriolar es un dato prominente en adultos.



▲ **Figura 32.1.** Riñón poliquístico. Hay varios quistes profundos en el parénquima y en la superficie. Obsérvese la distorsión de los cálices causada por las neoplasias.

Datos clínicos

A. Síntomas

Puede presentarse dolor en uno o ambos riñones, por el arrastre de los pedículos vasculares por parte de los riñones pesados a causa de obstrucción o infección, o por hemorragia en un quiste. Es frecuente la hemorragia macro o microscópica, que puede ser intensa, aunque la causa no resulta clara. Puede haber cólicos si pasan coágulos sanguíneos o cálculos. Es posible que el paciente perciba una masa abdominal.

La infección con escalofríos, fiebre o dolor renal suele complicar la poliquistosis. La primera queja pueden ser síntomas de irritabilidad vesical. Cuando ocurre insuficiencia renal, cefalea, náusea y vómito, puede presentarse debilidad y pérdida de peso.

B. Signos

Uno o ambos riñones suelen ser palpables. Pueden percibirse como nodulares. Si están infectados, pueden ser dolorosos a la palpación. Se encuentra hipertensión en 60 a 70% de estos pacientes. Luego se observa evidencia de hipertrofia cardiaca.

Si hay pielonefritis, o si los quistes se infectan, puede presentarse fiebre. En la etapa de uremia, pueden ser evidentes anemia y pérdida de peso. La exploración oftalmoscópica puede mostrar cambios típicos de hipertensión moderada o fuerte.

C. Datos de laboratorio

Puede observarse anemia, causada por la pérdida crónica de sangre o, con más frecuencia, por la depresión hematopoyética que acompaña a la uremia. Proteinuria y hematuria microscópica (si no es que macroscópica) son la regla. Piuria y bacteriuria son comunes.

Se presenta pérdida progresiva del poder de concentración. Las pruebas de depuración renal muestran grados variables de disfunción renal. Casi un tercio de los pacientes con poliquistosis son urémicos cuando se les ve por primera vez.

D. Datos radiográficos

Las sombras renales suelen estar alargadas en una radiografía simple del abdomen, y pueden ser hasta cinco veces más grandes que el tamaño normal. Los riñones con más de 16 cm en longitud son sospechosos.

Las masas renales suelen estar agrandadas y el patrón de los cálices es un poco extraño (deformidad en araña). Los cálices están ensanchados y aplastados, y a menudo son curvos, porque tienden a abrazar la periferia de los quistes adyacentes. A menudo, los cambios sólo son ligeros o incluso pueden estar ausentes en un lado, lo que lleva al diagnóstico erróneo de tumor del otro riñón. Si los quistes están infectados, la perinefritis puede oscurecer las sombras renales y aun las del psoas.

E. CT

La CT es una técnica excelente e incruenta, útil para establecer el diagnóstico de poliquistosis. Los quistes múltiples, de paredes delgadas, llenos de líquido, y el tamaño renal aumentado hacen que este método de imagenología resulte muy exacto (95%) para el diagnóstico.

F. Gammagrafía

Esta técnica imagenográfica revela varios lugares “fríos” avasculares en sombras renales grandes.

G. Ecografía

Al parecer, este método es superior para la urografía intravenosa y la gammagrafía en el diagnóstico de trastornos poliquísticos.

H. Exploración instrumental

La cistoscopia puede mostrar evidencia de cistitis, en cuyo caso la orina contiene elementos anormales. Puede percibirse hemorragia de un orificio ureteral. El sondaje ureteral y las urografías retrógradas se indican en muy pocas ocasiones.

Diagnóstico diferencial

La hidronefrosis bilateral (con base en la obstrucción ureteral congénita o adquirida) puede evidenciar masas bilaterales en la fosa nasal y signos de disfunción renal, pero la ecografía muestra cambios muy diferentes de los del riñón poliquístico.

El tumor renal bilateral es raro, pero puede imitar a la perfección la poliquistosis en la urografía. Los tumores suelen localizarse en una parte del riñón, mientras que los quistes tienen distribución difusa. La función renal total debe ser normal con tumor unilateral, pero suele estar deprimida en pacientes con poliquistosis. La CT puede ser necesaria en ocasiones para distinguir entre los dos trastornos.

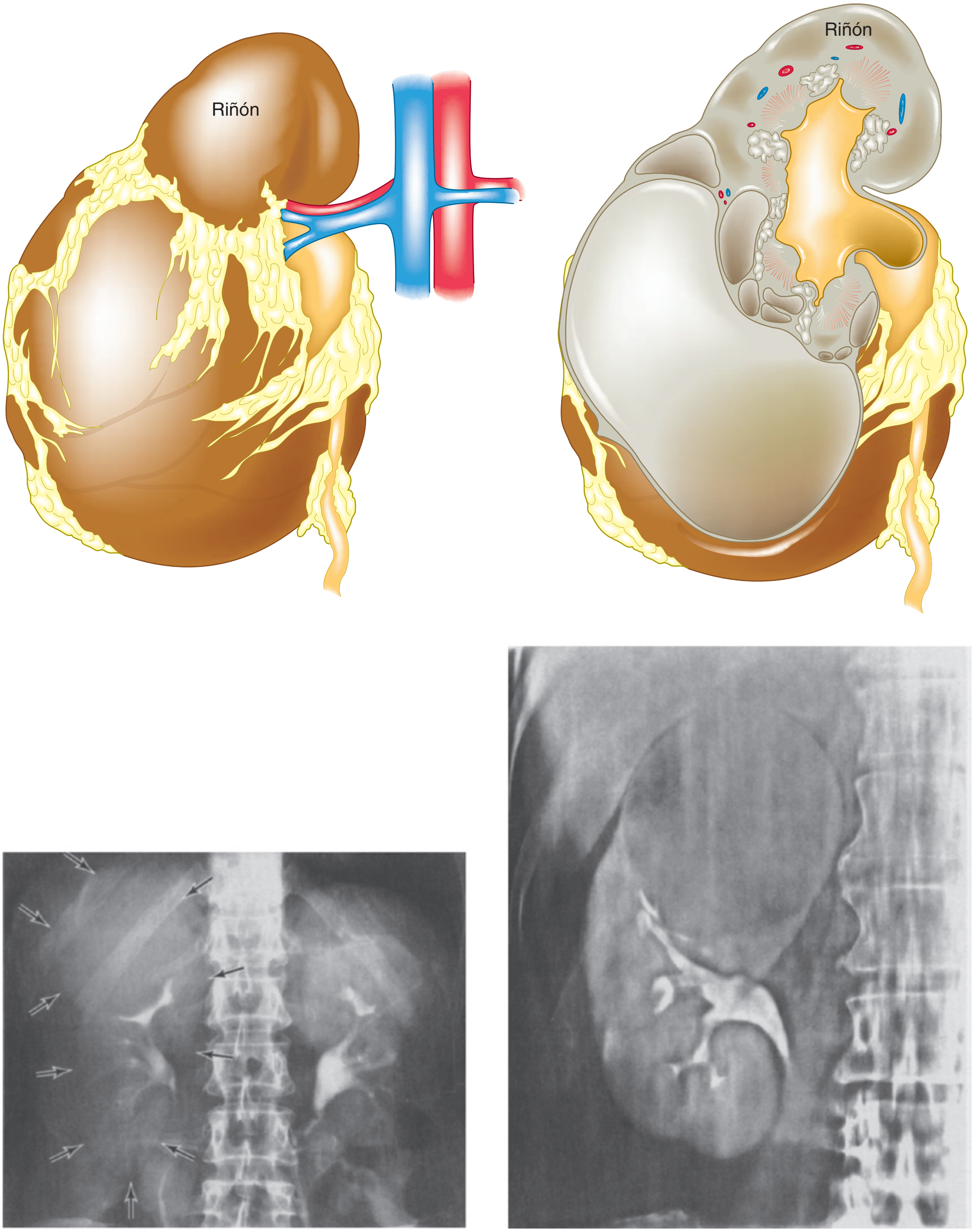
En la **enfermedad de Von Hippel-Lindau** (quiste cerebelar angiomatoso, angiomatosis de la retina y tumores o quistes pancreáticos), pueden desarrollarse varios quistes o adenocarcinomas bilaterales en los riñones. La presencia de otros estigmas debe establecer el diagnóstico. CT, angiografía, ecografía o gammagrafía deben ser definitivos.

La **esclerosis tuberosa** (convulsiones, retardo mental y adenoma sebáceo) se distingue por tumores hamartomatosos que suelen afectar piel, encéfalo, retinas, huesos, hígado, corazón y riñones (consúltese el capítulo 21). Las lesiones renales suelen ser múltiples y bilaterales; en el aspecto microscópico, son angiomiolipomas. La presencia de otros estigmas y el uso de CT o ecografía deben determinar la diferenciación.

Un **quiste simple** (consúltese la siguiente sección) suele ser unilateral y único. En este caso, la función renal total debe ser normal. Las urografías suelen mostrar una sola lesión (figura 32.2), mientras que la poliquistosis es bilateral y tiene múltiples defectos de llenado.

Complicaciones

Por razones que no quedan claras, la pielonefritis es una complicación común de la poliquistosis. Puede ser asintomática, con algunas células de pus en la orina, o tal vez sin ellas. Los frotis o los cultivos cuantitativos establecen el diagnóstico. Una imagen de citrato de galio-67 puede revelar de manera definitiva los sitios de infección, incluidos abscesos.



▲ **Figura 32.2.** Quiste simple. ***Imagen superior izquierda:*** quiste grande que desplaza el polo inferior en sentido lateral. ***Imagen superior derecha:*** corte del riñón que muestra un quiste grande y varios pequeños. ***Imagen inferior izquierda:*** urografía intravenosa que muestra una masa de tejido suave en el polo superior del riñón derecho. El quiste causa elongación y distorsión de los cálices superiores. ***Imagen inferior derecha:*** nefrotomografía por infusión, que muestra un quiste grande en el polo renal superior que distorsiona los cálices superiores y disloca la parte superior del riñón en sentido lateral.

La infección de quistes está relacionada con dolor y sensibilidad a la palpación sobre el riñón, además de respuesta febril. El diagnóstico diferencial entre infección de quistes y pielonefritis puede ser difícil, pero una vez más una gammagrafía de galio resulta útil. En raros casos, la hematuria macroscópica puede ser tan activa y persistente que pone en peligro la vida.

Tratamiento

Excepto por complicaciones excepcionales, el manejo es conservador y de soporte.

A. Medidas generales

Debe someterse al paciente a una dieta baja en proteínas (0.5 a 0.75 g/kg/día) y con líquidos forzados a 3 000 ml o más por día. Puede permitirse la actividad física razonable, pero el ejercicio extenuante está contraindicado. Al paciente en estado de absoluta insuficiencia renal se le debe tratar por uremia, sin importar la causa. Es necesario controlar la hipertensión. Tal vez esté indicada la hemodiálisis.

B. Cirugía

No hay evidencia de que la escisión o la descompresión de quistes mejoren la función renal. Si se encuentra que un quiste grande está comprimiendo el uréter superior, causando obstrucción y comprometiendo la función renal, debe resecarse y aspirarse. Cuando el grado de insuficiencia renal amenaza la vida, debe pensarse en la diálisis crónica o el trasplante renal.

C. Tratamiento de complicaciones

Es necesario tratar la pielonefritis de manera rigurosa para prevenir daño renal adicional. La infección por quistes requiere drenaje quirúrgico. Si la hemorragia de un riñón es tan fuerte que puede darse la exsanguinación, debe pensarse en nefrectomía o embolización de la arteria renal o, de preferencia, la segmentaria, como una medida para salvar la vida. Enfermedades concomitantes (tumor, cálculo que obstruye) pueden requerir tratamiento quirúrgico definitivo.

Pronóstico

Cuando la enfermedad afecta a niños, tiene pronóstico muy malo. El grupo grande que presenta signos y síntomas clínicos después de los 35 a 40 años de edad tiene pronóstico más favorable. Aunque hay amplia variación, esos pacientes no suelen vivir más de cinco o 10 años después del diagnóstico, a menos que se disponga de diálisis o que se haga el trasplante renal.

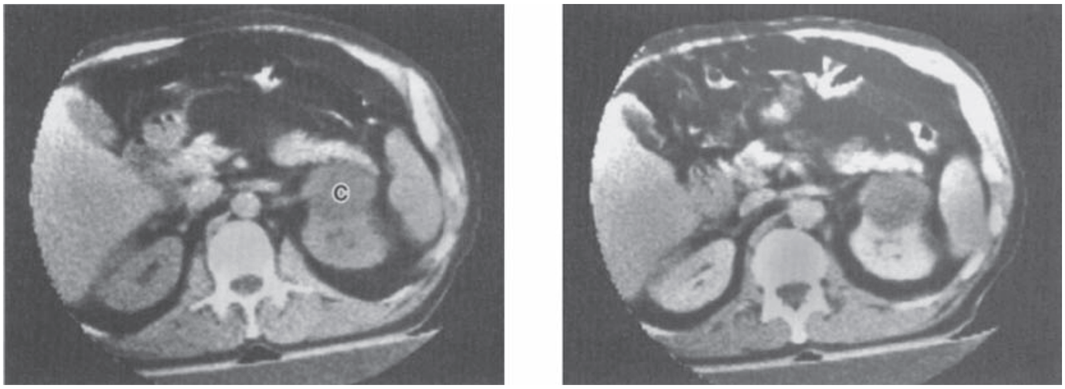
QUISTE SIMPLE (SOLITARIO)

El quiste simple (figuras 32.2 y 32.3) del riñón suele ser unilateral y único, pero puede ser múltiple y multilocular y, con muy poca frecuencia, bilateral. Difiere de los riñones poliquísticos en aspectos clínicos y patológicos.

Etiología y patogénesis

No queda claro si el quiste simple es congénito o adquirido. Su origen puede ser similar al de los riñones poliquísticos y la diferencia tal vez sólo sea de grado. Por otra parte, en animales se han producido quistes simples al causar obstrucción tubular e isquemia local, lo cual sugiere que la lesión puede ser adquirida.

A medida que un quiste simple crece, se comprime y, por tanto, puede destruir el parénquima renal, pero en raras ocasiones destruye tejido suficiente como para trastornar la función del órgano. Un quiste solitario puede estar en una posición tal que comprima el uréter, causando hidronefrosis progresiva. La infección puede complicar el cuadro.



▲ **Figura 32.3.** Quiste en el riñón izquierdo. ***Izquierda:*** tomografía computarizada (CT) que muestra una masa homogénea de baja densidad (C) que surge del borde anterior del riñón izquierdo, apenas posterior a la cola del páncreas. El valor de atenuación de la CT fue similar al del agua, lo que indica un quiste renal simple. ***Derecha:*** después de la inyección intravenosa de material de contraste, no aumenta el valor de atenuación de la masa, lo que agrega evidencia confirmatoria de su naturaleza benigna.

La poliquistosis renal adquirida del riñón puede surgir como efecto de la diálisis crónica. En ocasiones se ha notado la regresión espontánea de quistes.

Patología

Los quistes simples suelen afectar el polo inferior del riñón. Los que producen síntomas tienen, en promedio, 10 cm de diámetro, pero unos cuantos son lo bastante grandes como para llenar toda la fosa renal. Por lo general, contienen un líquido ámbar claro. Sus paredes son muy delgadas y las lesiones tienen aspecto de "domo azul". En ocasiones se ve la calcificación del saco. Casi 5% contiene líquido hemorrágico, y tal vez la mitad tenga cánceres papilares en sus paredes.

Los quistes simples suelen ser superficiales, pero algunos pueden estar muy profundos. Cuando un quiste se encuentra en esta última situación, su pared es adyacente al epitelio que recubre la pelvis o los cálices, de los cuales sólo puede separarse con gran dificultad. Los quistes no se comunican con la pelvis renal (figura 32.2). La exploración microscópica de la pared del quiste muestra fibrosis pesada y hialinización. Además, pueden verse áreas de calcificación. El tejido renal adyacente está comprimido y es fibroso. Se han reportado varios casos de quistes simples en niños; sin embargo, los quistes grandes son raros en esa edad. En estos casos debe descartarse la presencia de cáncer.

Los quistes renales multiloculares pueden confundirse con tumores en la urografía. La ecografía suele establecer el diagnóstico. En ocasiones, tal vez se necesiten CT y resonancia magnética nuclear (MRI).

La clasificación de Bosniak de quistes renales simples es útil para determinar la posibilidad de cáncer con base en criterios imagenológicos. Los quistes de tipo I son simples, de pared lisa y contienen líquido claro; los de tipo II también son benignos, pero muchos tienen algunas separaciones y un pequeño anillo de calcificación; los de tipo III son más complejos y tienen más calcificación, aumentan las separaciones y la pared del quiste es gruesa; los de tipo IV tienen pared irregular engrosada, a menudo con calcificaciones, y puede notarse una masa dentro de la lesión, lo que sugiere carcinoma. Cuantiosas variantes de los datos se usan como guía para el diagnóstico de cáncer renal.

Datos clínicos

A. Síntomas

Puede haber dolor en la fosa renal o la espalda, por lo general intermitente y sordo. Si la hemorragia distiende de pronto la pared del quiste, el dolor puede surgir de manera abrupta y ser intenso. En ocasiones suelen observarse síntomas gastrointestinales que pueden sugerir úlcera péptica o colecistopatía. El paciente puede descubrir una masa en el abdomen, aunque los quistes de ese tamaño son poco comunes. Si el quiste se infecta, la persona suele quejarse de dolor en la fosa renal, malestar general y fiebre.

B. Signos

La exploración física suele ser normal, aunque en ocasiones puede palparse o percutirse una masa en la región del riñón. Puede percibirse dolor a la palpación en la fosa renal si el quiste se infecta.

C. Datos de laboratorio

El análisis de orina suele ser normal. La hematuria microscópica es rara. Las pruebas de la función renal son normales, a menos que los quistes sean múltiples y bilaterales (raros). Incluso con destrucción extensa de un riñón, la hipertrofia compensatoria del otro órgano mantiene la función total normal.

D. CT

Al parecer, es el medio más exacto para distinguir entre quiste renal y tumor (figura 32.3). Los quistes tienen una atenuación parecida a la del agua, mientras que la densidad de los tumores es similar a la del parénquima normal. El parénquima se hace más denso con la inyección intravenosa de líquido radioopaco, pero un quiste sigue sin afectación. La pared de un quiste está bien delimitada del parénquima renal; la de un tumor no. La pared de un quiste es delgada; la de un tumor no. La CT puede sustituir muy bien a la punción en la diferenciación entre un quiste y un tumor, en muchos casos.

E. Ecografía renal

Es una técnica diagnóstica incruenta que, en un alto porcentaje de casos, distingue entre un quiste y una masa sólida. Si los datos en la ecografía también son compatibles con un quiste, puede introducirse una aguja en la neoplasia bajo control ecográfico y aspirar la lesión.

F. Gammagrafía

Una gammagrafía rectilínea delinea con claridad la masa, pero no distingue un quiste de un tumor. La gammagrafía con tecnecio hecha con la cámara revela si la masa es avascular.

G. Aspiración percutánea de quiste mediante cistografía

Si los estudios mencionados dejan alguna duda sobre la diferencia entre quiste y tumor, puede hacerse la aspiración (consúltese la sección "Tratamiento", más adelante).

Diagnóstico diferencial

El carcinoma renal también ocupa espacio, pero tiende a estar a mayor profundidad en el órgano y, por tanto, causa más distorsión de los cálices. La hematuria es común con tumores, pero rara con quistes. Si un tumor sólido se encuentra sobre el psoas, el borde del músculo aparece obliterado en la radiografía simple; sin embargo, puede verse a través de un quiste. Evidencia de metástasis (pérdida de peso y fuerza, ganglios supraclaviculares palpables, radiografía torácica que muestra nódulos metastásicos), eritrocitosis, hipercalcemia y mayor velocidad de sedimentación sugieren cáncer. Sin embargo, debe recordarse que las paredes de un quiste simple pueden experimentar degeneración cancerosa. Ecografía, CT o MRI deben ser casi definitivas en el diagnóstico diferencial. Es aconsejable suponer que todas las lesiones que ocupan espacio de los riñones son cánceres, hasta que se pruebe lo contrario.

La poliquistosis es casi siempre bilateral. La distorsión difusa calicial y pélvica es la regla. El quiste simple suele ser solitario y unilateral. Por lo general, la poliquistosis suele acompañarse de disfunción renal e hipertensión; el quiste simple, no.

El absceso cortical renal es raro. Pueden obtenerse antecedentes de infección de la piel unas semanas antes del inicio de la fiebre. La CT del riñón suele mostrar signos de absceso. El órgano puede estar fijo, lo cual se demuestra al comparar su posición cuando el paciente está en postura supina y luego erguido. La angiografía muestra una lesión avascular. Una gammagrafía con galio-67 muestra la naturaleza inflamatoria de la lesión, aunque un quiste simple infectado podría tener aspecto similar.

La hidronefrosis puede presentar los mismos síntomas y signos que un quiste simple, pero las urografías son muy diferentes. El quiste causa distorsión calicial; en la hidronefrosis existe dilatación de los cálices y la pelvis por la obstrucción. La hidronefrosis aguda o subaguda suele producir más dolor local, a causa de la mayor presión intrapélvica, y tiene más probabilidades de complicarse por infección.

Un tumor extrarrenal (p. ej., sarcoma suprarrenal, combinado retroperitoneal) puede desplazar el órgano, pero en muy contadas ocasiones lo invade y distorsiona sus cálices. Si un quiste equinocócico del riñón no se comunica con la pelvis renal, puede ser difícil distinguirlo de un quiste solitario, porque no hay cabezas ni ganchos del parásito en la orina. La pared de un quiste hidatiforme a menudo revela calcificación en la exploración radiográfica (véase la figura 14.5). Puede ser útil una prueba de sensitividad cutánea (Casoni) en busca de hidatidosis.

Complicaciones (raras)

La infección espontánea en un quiste simple es infrecuente, pero cuando ocurre resulta difícil distinguirla de un carbunco. En ocasiones se presenta hemorragia en el quiste. Si es súbita, ocurre dolor intenso. La hemorragia puede deberse a un carcinoma que causa complicaciones y surge de la pared del quiste.

Es posible que se desarrolle hidronefrosis si un quiste del polo inferior impacta el uréter. Por sí solo, esto puede causar presión hacia atrás de la orina en la pelvis renal. Esa obstrucción puede favorecer la infección renal.

Tratamiento

A. Medidas específicas

1. Si la ecografía, la CT o la MRI renal no llevan al diagnóstico definitivo, pueden ser necesarias la angiografía renal o la aspiración del quiste con aguja. En este último caso, el procedimiento puede hacerse bajo guía ecográfica. La recuperación de líquido claro es característica de un quiste benigno, que debe confirmarse mediante evaluación citológica. En algunos centros, se inyecta líquido radioopaco de contraste en el quiste después de la aspiración, para una evaluación más completa de la pared quística. Una pared lisa, libre de irregularidades, apoya la presencia de un quiste benigno. Si el aspirado contiene sangre, debe considerarse la exploración quirúrgica, porque hay muchas posibilidades de que el crecimiento sea canceroso.
2. Si puede establecerse con claridad el diagnóstico, debe considerarse dejar el quiste solo, porque es raro que esa lesión dañe el riñón. La ecografía es útil para el seguimiento de pacientes con quistes.

B. Tratamiento de complicaciones

Si el quiste se infecta, debe instituirse tratamiento antimicrobiano intensivo, pues se ha encontrado que los antibióticos alcanzan concentraciones muy bajas en el líquido del quiste. Por tanto, a menudo se requiere drenado percutáneo. La escisión quirúrgica de la parte extrarrenal de la pared del quiste seguida de drenaje es un método curativo cuando falla el drenaje percutáneo.

Si hay hidronefrosis, la escisión del quiste obstructor alivia el taponamiento ureteral. La pielonefritis en el riñón afectado debe sugerir estasis urinaria secundaria a drenaje ureteral alterado. La extirpación del quiste y el consecuente alivio de la presión urinaria retrógrada hacen que el tratamiento con antibióticos sea más eficaz.

Pronóstico

Los quistes simples pueden diagnosticarse con gran exactitud mediante ecografía y CT. Se recomienda un estudio anual de ecografía como método de seguimiento de quistes ante los cambios en tamaño, configuración y consistencia interna. Puede hacerse una CT si las modificaciones sugieren carcinoma, y luego puede realizarse una aspiración, si es necesaria, para establecer un diagnóstico. La mayor parte de los quistes causan pocas dificultades.

FUSIÓN RENAL

Casi 1 de cada 1 000 individuos tiene algún tipo de fusión renal. La variedad más común de este problema es el riñón en herradura. La masa renal fusionada siempre contiene dos sistemas excretores y, por tanto, dos uréteres. El tejido renal puede dividirse por igual entre las dos fosas renales, o toda la masa puede estar en un lado. Aun en el último caso, ambos uréteres se abren en sus lugares apropiados en la vejiga.

Etiología y patogénesis

Al parecer, la fusión de las dos metanefronas ocurre en una etapa embrionaria temprana, cuando los riñones yacen debajo de la pelvis. Por esta razón, apenas ascienden a la posición elevada que asumen los riñones normales. Incluso pueden permanecer en la pelvis verdadera. En esas circunstancias, dicho riñón puede derivar su irrigación sanguínea de muchos vasos en el área (aorta, arterias ilíacas). En pacientes con ectopia y fusión, 78% tienen anomalías extraurológicas y 65% muestran otros defectos genitourinarios.

Patología (figura 32.4)

Ya que las masas renales se fusionan en una etapa temprana, no puede ocurrir la rotación normal; por tanto, cada pelvis yace en la superficie anterior de su órgano. Por tanto, el uréter debe reposar sobre el istmo de un riñón en herradura, o atravesar la superficie anterior del órgano fusionado. Puede surgir algún grado de compresión ureteral por esto o por obstrucción causada por uno o más vasos sanguíneos anómalos. La incidencia de hidronefrosis y, por tanto, de infección es elevada. Con frecuencia, se ha observado reflujo vesicoureteral en relación con la fusión.

En el riñón en herradura, el istmo suele unirse a los polos inferiores de cada riñón y cada masa renal yace debajo de lo normal. Los ejes de esas masas son verticales, mientras que los de los riñones normales son oblicuos a la columna, porque reposan a lo largo de los bordes de los músculos psoas. En contadas ocasiones, las dos masas néfricas se fusionan en una sola que contiene dos pelvis y dos uréteres. La masa puede yacer en la línea media, para abrirse en la vejiga en el punto apropiado (ectopia renal cruzada con fusión).

Datos clínicos

A. Síntomas

La mayoría de los pacientes con riñones fusionados carecen de síntomas. Sin embargo, algunos desarrollan obstrucción ureteral. Pueden notarse síntomas gastrointestinales (reflejo renodigestivo) que imitan úlcera péptica, colelitiasis o apendicitis. Es posible que ocurra infección si se desarrolla obstrucción ureteral, hidronefrosis o cálculos.

B. Signos

Los resultados de la exploración física suelen ser negativos, a menos que pueda palparse la masa renal con ubicación anormal. En el caso del riñón en herradura, puede percibirse una masa sobre la parte inferior de la médula lumbar (el istmo). En el caso de la ectopia cruzada, puede sentirse una masa en la fosa renal o la parte inferior del abdomen.

C. Datos de laboratorio

El análisis de orina es normal, a menos que haya infección. La función renal es normal a menos que coexista enfermedad en cada una de las masas renales fusionadas.

D. Datos radiográficos

En el caso del riñón en herradura, los ejes de los dos riñones, si son visibles en un plano de la radiografía, son paralelos a la columna vertebral. En ocasiones, puede identificarse el istmo. La radiografía también puede revelar una masa grande de tejido suave en la fosa renal, pero no muestra una sombra renal en el otro lado. La urografía intravenosa determina el diagnóstico, si se ha mantenido el parénquima renal. La densidad del tejido renal aumentada puede hacer más distintiva la posición o configuración del riñón. Las urografías también evidencian la pelvis y los uréteres.

1. Con el riñón en herradura, las pelvis renales reposan en las superficies anteriores de sus masas renales, mientras que el riñón normal tiene su pelvis en sentido medial a él. La pista más valiosa para el diagnóstico de riñón en herradura es la presencia de cálices en la región del polo inferior, que señalan en sentido medial y reposan de forma medial al uréter (figura 32.4).
2. La ectopia renal cruzada con fusión muestra dos pelvis y dos uréteres. Un uréter debe cruzar la línea media para vaciar en la vejiga en el punto apropiado (figura 32.4).
3. Un riñón fusionado puede yacer sobre la pelvis (riñón fusionado en la pelvis), pero una vez más aparecen sus uréteres y pelvis (figura 32.4). Puede comprimir el domo de la vejiga.

La CT delinea con claridad la masa renal, pero apenas es necesaria para el diagnóstico. Con el riñón fusionado en la pelvis o reposando en la fosa renal, la radiografía simple tomada con sondas ureterales en el lugar ofrece la primera pista para el diagnóstico. Las urografías retrógradas muestran la posición de las pelvis y los cambios compatibles con infección u obstrucción. La exploración renal delinea la masa renal y su contorno, al igual que la ecografía.

Diagnóstico diferencial

Los riñones separados que no logran realizar la rotación normal pueden confundirse con riñón en herradura. Reposan a lo largo de los bordes de los músculos psoas, mientras que los polos de un riñón en herradura caen paralelos a la columna y los polos inferiores están colocados en los músculos psoas. Los cálices en el istmo de un riñón en herradura señalan en sentido medial y yacen cerca de la columna vertebral.

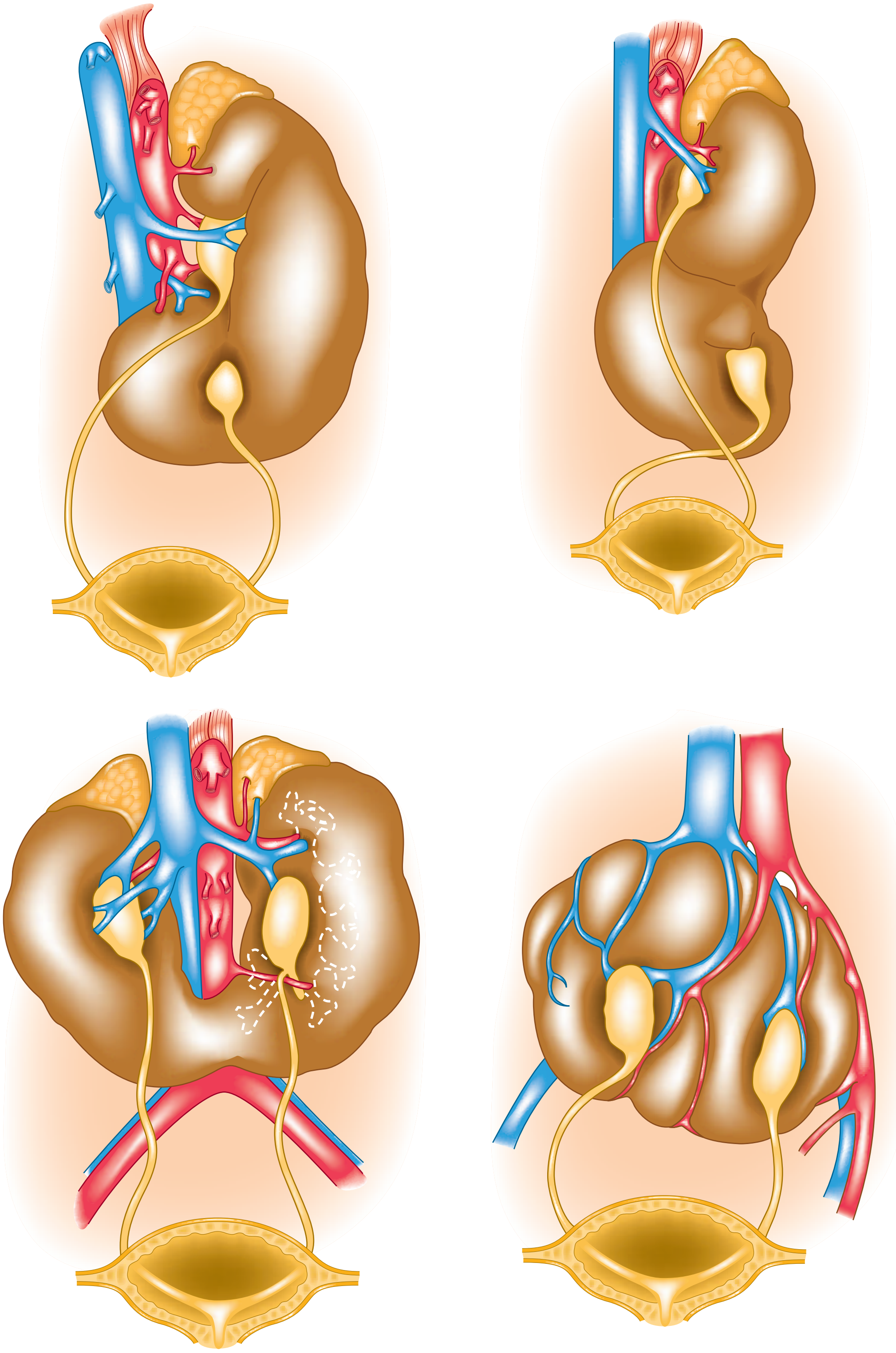
El diagnóstico de riñón fusionado puede pasarse por alto en la urografía intravenosa si uno de los uréteres está muy obstruido, de modo que dejan de visualizarse una parte del riñón, la pelvis y el uréter. Las urografías por infusión o retrógradas muestran ambas vías excretoras en la masa renal.

Complicaciones

Los riñones fusionados son propensos a obstrucción ureteral, por la elevada incidencia de vasos renales anormales y la necesidad de que uno o ambos uréteres se arqueen alrededor del tejido renal, o sobre éste. Por tanto, son comunes hidronefrosis, cálculos e infección. Un riñón fusionado grande que ocupa la concavidad del sacro puede causar distocia.

Tratamiento

No es necesario, a menos que haya obstrucción o infección. El drenaje de un riñón en herradura puede mejorar al dividir el istmo. Si un polo de una herradura está dañado, puede requerir resección quirúrgica.



▲ **Figura 32.4.** Fusión renal. ***Imagen superior izquierda:*** ectopia renal cruzada con fusión. La masa renal recae en la fosa renal izquierda. El uréter derecho debe cruzar sobre la línea media. ***Imagen superior derecha:*** ejemplo de riñón "sigmoide". ***Imagen inferior izquierda:*** riñón en herradura. Las pelvis son anteriores. Obsérvese la arteria aberrante que obstruye el uréter izquierdo y la posición inferior de la masa renal. ***Imagen inferior derecha:*** riñón pélvico. Las pelvis se colocan en sentido anterior. Obsérvese la irrigación sanguínea anormal.

Pronóstico

En casi todos los casos, el resultado es excelente. Si se presentan obstrucción ureteral e infección, debe mejorarse el drenaje renal por medios quirúrgicos, de modo que el tratamiento antibiótico sea eficaz.

RIÑÓN ECTÓPICO

El riñón ectópico congénito no suele causar síntomas, a menos que se desarrollen complicaciones como obstrucción ureteral o infección.

Ectopia simple

El concepto "ectopia congénita simple" suele aludir a un riñón bajo en el lado correcto que no asciende de manera normal. El órgano puede yacer sobre la cresta pélvica o la pelvis. En muy contadas ocasiones, puede encontrarse en el tórax. Recibe irrigación sanguínea de los vasos adyacentes, y su uréter es corto. Es propenso a obstrucción ureteral e infección, lo que puede causar dolor o fiebre. En ocasiones, puede ser palpable, lo que lleva a un diagnóstico presunto erróneo, como cáncer intestinal o absceso apendicular.

La urografía intravenosa revela la verdadera posición del riñón. La hidronefrosis es evidente, si la hay. No se presenta redundancia del uréter, como en los casos de nefroptosis o ectopia adquirida (p. ej., desplazamiento por tumor suprarrenal grande). Obstrucción e infección pueden complicar la ectopia simple y deben tratarse por medios adecuados.

ECTOPIA CRUZADA SIN FUSIÓN

En este trastorno, el riñón reposa sobre el lado opuesto del cuerpo pero no está unido a su compañero con colocación normal. A menos que puedan verse dos sombras renales distintas, es difícil distinguir este problema de la ectopia cruzada con fusión (figura 32.4). Ecografía, angiografía o CT deben determinar la diferencia.

ROTACIÓN ANORMAL

Por lo general, cuando el riñón asciende a la región lumbar, la pelvis reposa en su superficie anterior. Más adelante, la pelvis yace en sentido mesial. Es posible que esta rotación no ocurra, aunque eso muy pocas veces lleva a nefropatía. La urografía muestra la posición anormal.

POLIQUISTOSIS RENAL MEDULAR (DILATACIÓN QUÍSTICA DE LOS TÚBULOS COLECTORES RENALES)

Es un defecto congénito autosómico recesivo caracterizado por ensanchamiento de los túbulos colectores. Suele ser bilateral, afecta a todas las papilas, pero puede ser unilateral. En ocasiones, sólo se ve alterada una papila. También se observa dilatación quística de los túbulos. Con frecuencia, se ven infección y cálculos como resultado de estasis urinaria en los túbulos. Se cree que la poliquistosis renal medular está relacionada con la que no es medular. Se ha observado relación ocasional con hemihipertrofia del cuerpo.

Los únicos síntomas son los que surgen de infección y formación de cálculos. El diagnóstico se hace con base en urografía intravenosa o CT con realce de contraste (figura 32.5). La pelvis y los cálices son normales, pero se ven túbulos dilatados (en franjas) en sentido lateral cercanos a ellos. Muchos de estos túbulos contienen masas redondas de material radioopaco (la dilatación quística). Si hay cálculos, una radiografía simple los revela pequeños y redondos en las regiones piramidales, más allá de los cálices.

El diagnóstico diferencial incluye tuberculosis, necrosis papilar cicatrizada y nefrocalcinosis. La tuberculosis suele ser unilateral, y la urografía muestra ulceración de cálices. Se encuentran bacilos de la tuberculosis en el estudio bacteriológico. La necrosis papilar puede complicarse por calcificación en la etapa curada, pero puede distinguirse por su deformidad calicial típica, la presencia de infección, y, por lo general, su función renal afectada. La calcificación tubular y parenquimatosa que se ve en la nefrocalcinosis es más difusa que la vista en el riñón poliquístico (véase la figura 16.3). Pueden encontrarse síntomas y signos de hiperparatiroidismo primario o de acidosis tubular renal.

No hay tratamiento para la poliquistosis medular. El manejo se dirige a las complicaciones (p. ej., pielonefritis y cálculos renales). Sólo un pequeño porcentaje de personas con poliquistosis medular desarrollan complicaciones. El pronóstico general es bueno. Unos cuantos pacientes pueden expulsar cálculos de manera ocasional.

ANORMALIDADES DE LOS VASOS RENALES

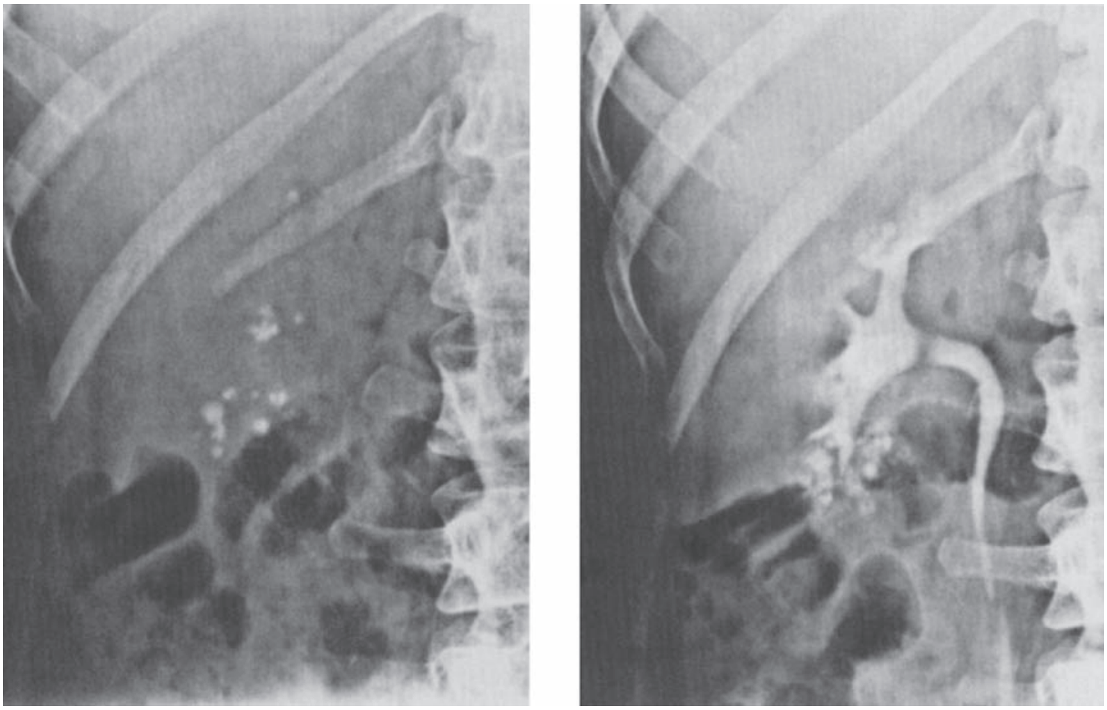
En 75 a 85% de los individuos se observa una sola arteria renal, y una sola vena renal en un porcentaje aún más elevado. Se presentan venas y, sobre todo, arterias anormales. Una arteria de este tipo que pasa al polo inferior del riñón o que cruza un infundíbulo puede causar obstrucción e hidronefrosis. Estas causas de obstrucción pueden diagnosticarse en la angiografía o la CT en espiral.

LESIONES ADQUIRIDAS DE LOS RIÑONES

ANEURISMA DE LA ARTERIA RENAL

Suele deberse a enfermedad arterial degenerativa que debilita la pared de la arteria, de modo que la presión intravascular puede insuflarla. Es causada por arteriosclerosis o poliarteritis nudosa, pero puede ser secundaria a traumatismo o sífilis. Se han reportado más de 300 casos. Se han registrado aneurismas congénitos. La mayoría de los casos representan un dato incidental en la angiografía.

La dilatación del aneurisma no tiene efectos dañinos en el riñón, a menos que la masa comprima la arteria renal, en cuyo caso se puede esperar isquemia renal y, por tanto, atrofia. Un verdadero aneurisma puede romperse, produciendo



▲ **Figura 32.5.** Poliquistosis medular. ***Izquierda:*** radiografía simple del riñón derecho que muestra varios pequeños cálculos en la porción media. ***Derecha:*** urografía intravenosa que muestra la relación entre los cálculos y los cálices. Por lo general, estos últimos son grandes; los cálculos están localizados en los túbulos colectores dilatados.

un aneurisma falso. Eso es muy probable durante el embarazo. La sangre extravasada en el espacio retroperitoneal se encapsula al final mediante una cobertura fibrosa mientras ocurre la organización. Un aneurisma puede afectar a una arteria pequeña dentro del parénquima renal. Puede romperse en la pelvis o un cáliz renal.

Los aneurismas casi nunca causan síntomas, a menos que se rompan. En ese caso, puede haber dolor intenso en la fosa renal, y hasta choque. Si un aneurisma se rompe en la pelvis renal, se presenta hematuria marcada. La causa común de muerte es hemorragia considerable por la ruptura del aneurisma. No suele haber hipertensión. Debe buscarse equimosis sobre el ángulo costovertebral o sobre la arteria renal, en sentido anterior. Si ha ocurrido ruptura espontánea o traumática, puede palpase una masa en la fosa renal.

Una radiografía simple del abdomen puede mostrar una calcificación intrarrenal o extrarrenal en forma de anillo (figura 32.6). Las urografías pueden ser normales o revelar atrofia renal. Pueden observarse algunos problemas de función renal si se ha desarrollado compresión u obstrucción parcial de la arteria renal. La aortografía delinea el aneurisma. La ecografía y la CT pueden resultar útiles.

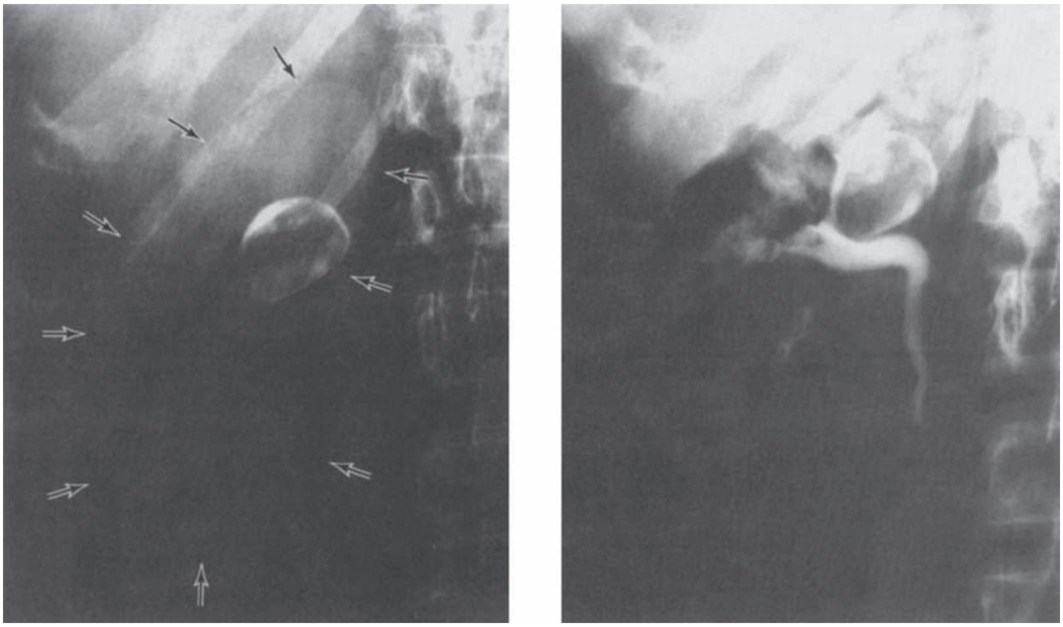
El diagnóstico diferencial de ruptura de un aneurisma y lesión renal es difícil, a menos que se tengan antecedentes o evidencia de traumatismo. Un riñón hidronefrótico puede presentar una masa, pero un estudio de imagenología renal aclara el tema.

Ya que una cantidad significativa de aneurismas no calcificados y grandes sí calcificados se rompen de manera espontánea, la presencia de ese tipo de lesión es indicativa de cirugía, sobre todo durante el embarazo. Puede pensarse en la reparación de los aneurismas extrarrenales, pero suele haber complicaciones (p. ej., trombosis). Si un aneurisma intrarrenal está situado en un polo, es factible la heminefrectomía. Sin embargo, si está en el centro del órgano, se requiere la nefrectomía. Se ha reportado la oclusión terapéutica de un aneurisma por inyección intraarterial de tejido muscular autólogo. Los pocos pacientes con hipertensión pueden volverse normotensos después de una cirugía definitiva.

INFARTOS RENALES

Son provocados por oclusión arterial. Las principales causas son endocarditis infecciosa subaguda, trombos auriculares o ventriculares, arteriosclerosis, poliarteritis nudosa y traumatismo. Un proceso trombótico en la aorta abdominal puede extenderse de manera gradual hacia arriba, para ocluir la arteria renal. Los infartos renales pueden ser unilaterales o bilaterales.

Si se obstruyen arterias más pequeñas o arteriolas, el tejido que recibe sangre de esos vasos se inflama y luego experimenta necrosis y fibrosis. La regla son varios infartos.



▲ **Figura 32.6.** Aneurisma intrarrenal de la arteria renal. ***Izquierda:*** radiografía simple que muestra estructura calcificada sobre la sombra renal derecha. ***Derecha:*** urografía intravenosa que se relaciona con masa calcificada en pelvis y cáliz superior. (Cortesía de CD King.)

Si la arteria renal principal se ve ocluida, todo el órgano reacciona. Por tanto, el riñón puede perder su función y atrofiarse, porque se le somete a necrosis y fibrosis.

El infarto renal parcial es una enfermedad silenciosa, pero puede producir dolor en la fosa renal y hematuria microscópica o macroscópica. El infarto súbito y completo puede causar dolor renal o torácico, y en ocasiones hematuria también microscópica o macroscópica. Se encuentran proteinuria y leucocitosis. Se ha notado "epiteluria", que representa el recambio de células de los túbulos renales. La palpación sobre la fosa renal puede producir dolor. El riñón no se hipertrofia de manera significativa, a causa de la oclusión arterial.

El aumento de contraste de la CT puede fallar en un segmento del riñón con infarto parcial. Con infarto completo, no se excreta nada del líquido radioopaco. Si se sospecha infarto renal completo, debe realizarse una gammagrafía del órgano. Un riñón con infarto completo muestra escasa o nula radioactividad. Una imagen similar se ve en las CT realizadas después de la inyección de medio de contraste radioopaco. Aunque haya ocurrido la pérdida completa de función mesurable, en casos raros puede restablecerse la circulación renal de manera espontánea. La angiografía o la CT renal pueden establecer el diagnóstico definitivo. Una gammagrafía dinámica con tecnecio revela falta de perfusión de la vasculatura renal afectada.

Durante la fase aguda, el infarto puede semejar un cálculo uretral. Con cálculos, la urografía intravenosa también puede mostrar falta de función renal, pero aun así, suele haber suficiente medio en los túbulos como para que se obtenga una "nefrografía" (véase la figura 16.3). Esto no ocurre con el infarto completo. La evidencia de una lesión cardiaca o vascular es útil para llegar al diagnóstico correcto.

Las complicaciones están relacionadas con las que surgen de enfermedad cardiovascular primaria, incluidos émbolos a otros órganos. En unos cuantos casos, días o semanas después del infarto puede desarrollarse hipertensión, que más adelante puede ceder.

Aunque se han realizado intervenciones quirúrgicas de urgencia, es evidente que los anticoagulantes son el tratamiento de elección. Está demostrado que una infusión de estreptocinasa puede disolver los émbolos. En casi todos los casos, la función renal se restablece.

TROMBOSIS DE LA VENA RENAL

Es rara en adultos. Con frecuencia es unilateral y suele relacionarse con glomerulonefritis membranosa y síndrome nefrótico. Puede deberse a invasión de la vena renal por tumor o enfermedad retroperitoneal. Puede ocurrir trombosis de la vena renal como complicación de deshidratación fuerte y hemoconcentración en niños con diarrea abundante por ileocolitis. La trombosis puede extenderse de la vena cava a las vénulas periféricas o puede originarse en las venas periféricas y propagarse a la vena renal principal. La fuerte congestión pasiva que se desarrolla causa que el riñón se inflame y se congestione. Luego se presenta la degeneración de las nefronas. Por lo general, hay dolor en la fosa renal y puede percibirse hematuria. Una masa grande, con dolor a la palpación, suele percibirse en la fosa renal. Es posible que se observe trombocitopenia. La orina contiene albúmina y eritrocitos. En la etapa aguda, las urografías muestran secreción mala o ausente de material radioopaco en un riñón grande. Puede observarse estiramiento y adelgazamiento del infundíbulo calicial. Coágulos en la pelvis pueden causar defectos de llenado. Más adelante, el riñón experimenta atrofia.

La ecografía muestra los trombos en la vena cava en 50% de los casos. El órgano afectado se hipertrofia. La CT también es una valiosa herramienta para el diagnóstico. En un porcentaje elevado de casos, es posible visualizar los trombos. Hace poco se probó que la MRI es un recurso diagnóstico muy sensible. La angiografía renal revela el estiramiento y doblez de pequeñas arteriolas. En la fase nefrográfica, las pirámides se vuelven muy densas. Radiografías subsecuentes pueden mostrar colaterales venosos. La venacavografía o, de preferencia, una venografía renal selectiva muestra los trombos en la vena renal (figura 32.7) y, en ocasiones, en la vena cava.

Los síntomas y signos se parecen a los de la obstrucción por cálculos ureterales. La presencia de un cálculo en el uréter debe ser obvia y también puede esperarse algún grado de dilatación del uréter y la pelvis. La obstrucción por coágulos en el uréter debe distinguirse de un cálculo obstructor.

Aunque en el pasado se recomendaba la trombectomía y aun la nefrectomía, se ha vuelto cada vez más claro que el tratamiento médico suele ser eficaz. El uso de anticoagulación con heparina en la fase aguda y de warfarina de manera crónica ofrece resolución satisfactoria a los problemas en la mayoría de los pacientes. En lactantes y niños, es esencial corregir los desequilibrios hidricoelectrolíticos y administrar anticoagulantes. El tratamiento fibrinolítico también ha alcanzado éxito. La función renal suele recuperarse por completo.

FÍSTULA ARTERIOVENOSA

Puede ser congénita (25%) o adquirida. Se han reportado varias de estas lesiones después de biopsia renal con aguja o de traumatismo en ese órgano. Unas cuantas han ocurrido después de nefrectomía secundaria a sutura u oclusión por ligadura del pedículo. Estos casos requieren reparación quirúrgica. Se han reconocido unas cuantas en relación con adenocarcinoma renal.

A menudo puede palparse un tremor y escucharse un soplo en sentidos anterior y posterior. En casos con amplia comunicación, la presión arterial sistólica está elevada y se observa presión de pulso ensanchada. La angiografía renal o la gammagrafía determinan el diagnóstico. CT, ecografía y, en épocas recientes, ecografía duplex con flujo de color revisten utilidad particular. La fístula arteriovenosa que afecta la arteria y la vena renales requiere reparación quirúrgica o nefrectomía. Sin embargo, casi todas pueden ocluirse mediante embolización, globo o bobina de acero. Las que se desarrollan tras una biopsia tienden a sanar de manera espontánea.

ANEURISMA ARTERIOVENOSO

Se han reportado casi 100 casos de esta lesión (figura 32.8), la mayoría después de traumatismo. Se espera hipertensión

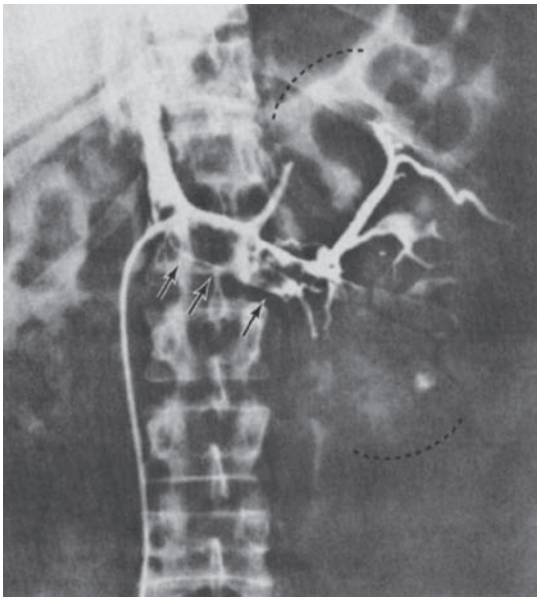


Figura 32.7. Trombosis de vena renal. Venografía renal selectiva que muestra oclusión casi completa de la vena. Las venas al polo inferior no logran llenarse. Obsérvese el tamaño grande del riñón.

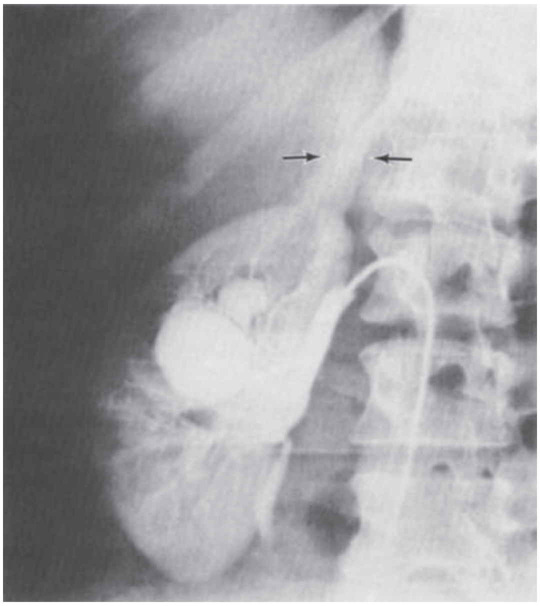


Figura 32.8. Aneurisma arteriovenoso. Angiografía renal selectiva. Obsérvese el aneurisma en el centro del riñón, con llenado rápido de la vena cava (se muestra con ***flechas***).

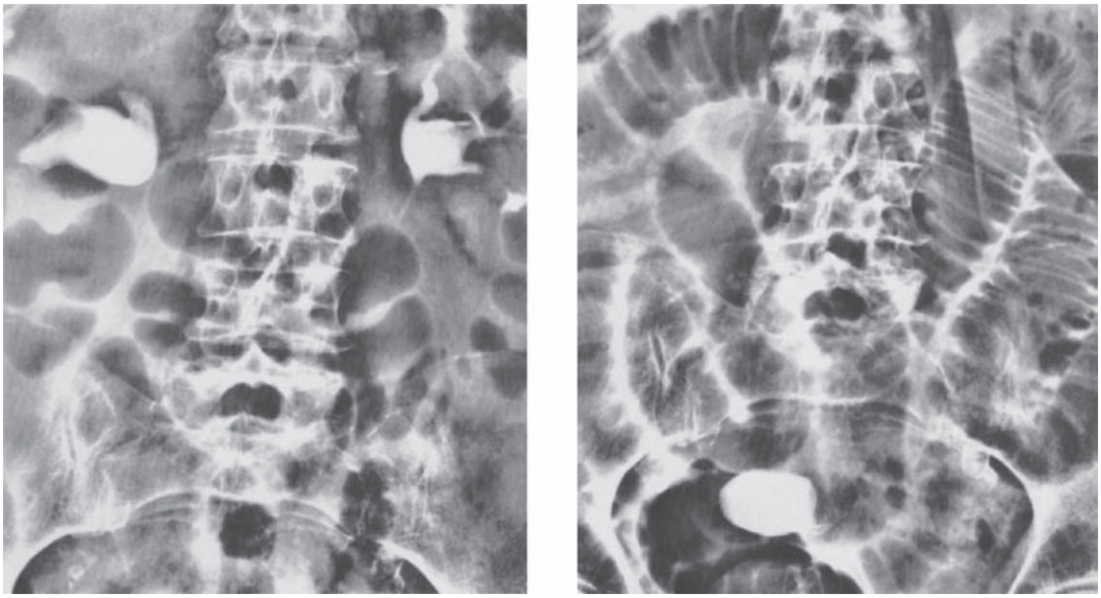


Figura 32.9. Fístula nefroduodenal y obstrucción del intestino delgado causada por cálculos renales coraliformes. ***Izquierda:*** urografía intravenosa que muestra riñón derecho no funcional; cálculo coraliforme. ***Derecha:*** paciente con síntomas y signos de obstrucción intestinal cuatro años más adelante. La radiografía simple muestra asas dilatadas del intestino delgado hasta un punto hacia abajo apenas proximal a la válvula ileocecal. La obstrucción causada por el cálculo invadió el duodeno. (Cortesía de CD King.)

relacionada con insuficiencia cardiaca de gasto elevado. Suele estar presente un soplo. Por lo general, la nefrectomía es lo indicado.

FÍSTULA RENOALIMENTARIA

Se han reportado más de 100 sujetos con este problema. Los casos suelen incluir estómago, duodeno o colon adyacente, aunque se ha informado el desarrollo de fístulas con el esófago, el intestino delgado, el apéndice y el recto.

La causa suele ser riñón pionefrótico o adenocarcinoma renal que se adhiere a una porción del tubo alimentario y luego se rompe de manera espontánea, con lo que crea una fístula (figura 32.9). Se han reportado algunos casos subsiguientes a traumatismo. Es posible que el paciente tenga síntomas y signos de pielonefritis aguda. Una urografía puede mostrar escape de material radioopaco hacia el tubo digestivo. Las series gastrointestinales pueden revelar la conexión con el riñón. El tratamiento es nefrectomía con cierre de la apertura en el intestino.

FÍSTULA RENOBRONQUIAL

Es una lesión rara. Es causada por ruptura de un riñón infectado, calculoso, a través del diafragma.

BIBLIOGRAFÍA

Anomalías congénitas de los riñones

General

Calisti A *et al.*: The risk of associated urological abnormalities in children with pre and postnatal occasional diagnosis of solitary, small or ectopic kidney: Is a complete urological screening always necessary? World J Urol 2008; 26(3):281-284.

Donohue RE, Fauver HE: Unilateral absence of the vas deferens: A useful clinical sign. JAMA 1989; 261:1180.

Hálek J *et al.*: Diagnostic accuracy of postnatal ultrasound screening for urinary tract abnormalities. Pediatr Nephrol 2010; 25(2):281-287.

Sheih CP *et al.*: Renal abnormalities in schoolchildren. Pediatrics 1989; 84:1086.

Yoshida J *et al.*: Mass screening for early detection of congenital kidney and urinary tract abnormalities in infancy. Pediatr Int 2003; 45:142.

Agenesia

Kaneyama K *et al.*: Associated urologic anomalies in children with solitary kidney. J Pediatr Surg 2004; 39:85.

Ouden van den D *et al.*: Diagnosis and management of seminal vesicle cysts associated with ipsilateral renal agenesis: A pooled analysis of 52 cases. Eur Urol 1998; 33:433.

Spira EM *et al.*: Sonographic long-term study: Paediatric growth charts for single kidneys. Arch Dis Child 2009; 94(9):693-698.

Hipoplasia

Saborio P, Scheinman J: Genetic renal disease. Curr Opin Pediatr 1998;10:174.

Displasia y riñón multiquístico

Alconcher L, Tombesi M: Multicystic dysplastic kidney detected by prenatal ultrasonography: Conservative management. Pediatr Nephrol 2005; 20:1024.

Mattioli G *et al.*: Nephrectomy for multicystic dysplastic kidney and renal hypodysplasia in children: Where do we stand? Pediatr Surg Int 2010; 26(5):523-528.

McMann LP *et al.*: Magnetic resonance urography in the evaluation of prenatally diagnosed hydronephrosis and renal dysgenesis. J Urol 2006; 176(4, Pt 2):1786-1792.

Shaheen IS *et al.*: Multicystic dysplastic kidney and pelviureteric junction obstruction. Pediatr Surg Int 2005; 21:282.

Singh S *et al.*: Clinico-pathological profile of 22 cases of cystic renal dysplasia. Indian J Pathol Microbiol 2007; 50(1):6-10.

Welch TR, Wacksman J: The changing approach to multicystic dysplastic kidney in children. J Pediatr 2005; 146:723.

Poliquistosis del adulto

Avni FE, Hall M: Renal cystic diseases in children: New concepts. Pediatr Radiol 2010; 40(6):939-946.

Dambreville S *et al.*; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP): Renal arterial blood flow measurement by breath-held MRI: Accuracy in phantom scans and reproducibility in healthy subjects. Magn Reson Med 2010; 63(4): 940-950.

Deacu M *et al.*: Urothelial carcinoma of the renal pelvis associated with cystic disease of the kidney. Rom J Morphol Embryol 2011; 52(1, Suppl):497-501.

Dunn MD *et al.*: Laparoscopic cyst marsupialization in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. J Urol 2001; 165: 1888.

Ekser B, Rigotti P: Images in clinical medicine. Autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2010; 363(1):71.

Lentine KL *et al.*: Renal function and healthcare costs in patients with polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5(8): 1471-1479.

Meijer E *et al.*: Early renal abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5(6):1091-1098.

Punia RP *et al.*: Unilateral and segmental cystic disease of the kidney. Int J Urol 2005; 12:308.

Serra AL *et al.*: Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2010; 363(9):820-829.

Taskinen S *et al.*: Segmental cystic kidney tumours in children. Scand J Urol Nephrol 2009; 43(6):476-481.

Quiste simple (solitario)

Israel GM *et al.*: Evaluation of cystic renal masses: Comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. Radiology 2004; 231:365.

Israel GM, Bosniak MA: An update of the Bosniak renal cyst classification system. Urology 2005; 66:484.

Patel NS *et al.*: The characterization of small hypoattenuating renal masses on contrast-enhanced CT. Clin Imaging 2009; 33(4):295-300.

Ryu DS, Oh TH: Laparoscopic decortication of large renal cysts: A comparison between the transperitoneal and retroperitoneal approaches. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2009; 19(5):629-632.

Terada N *et al.*: The 10-year natural history of simple renal cysts. Urology 2008; 71(1):7-11; discussion 11-12.

Warren KS, McFarlane J: The Bosniak classification of renal cystic masses. BJU Int 2005; 95:939.

White WM *et al.*: Single-port urological surgery: Single-center experience with the first 100 cases. Urology 2009; 74(4):801-804.

Lesiones adquiridas de los riñones

General

Nanda S *et al.*: Inferior vena cava anomalies—A common cause of DVT and PE commonly not diagnosed. Am J Med Sci 2008; 335(5): 409-410.

Rawashdeh YF *et al.*: The intrarenal resistive index as a pathophysiological marker of obstructive uropathy. J Urol 2001; 165:1397.

Zhang JQ *et al.*: Etiology of spontaneous perirenal hemorrhage: A meta-analysis. J Urol 2002; 167:1593.

Trastornos renales relacionados con infección

Best CD *et al.*: Clinical and radiological findings in patients with gas-forming renal abscess treated conservatively. J Urol 1999; 162:1273.

Cheng CH *et al.*: Renal abscess in children: A 10-year clinical and radiologic experience in a tertiary medical center. Pediatr Infect Dis J 2008; 27(11):1025-1027.

Cheng CH *et al.*: Clinical courses of children with acute lobar nephronia correlated with computed tomographic patterns. Pediatr Infect Dis J 2009; 28(4):300-303.

Demertzis J, Menias CO: State of the art: Imaging of renal infections. Emerg Radiol 2007; 14(1):13-22.

Guzzo TJ *et al.*: Xanthogranulomatous pyelonephritis: Presentation and management in the era of laparoscopy. BJU Int 2009; 104(9): 1265-1268.

Hussein N *et al.*: Xanthogranulomatous pyelonephritis in pediatric patients: Effect of surgical approach. Urology 2009; 73(6):1247-1250.

Lee BE *et al.*: Recent clinical overview of renal and perirenal abscesses in 56 consecutive cases. Korean J Intern Med 2008; 23(3):140-148.

Li L, Parwani AV: Xanthogranulomatous pyelonephritis. Arch Pathol Lab Med 2011; 135(5):671-674.

Loffroy R *et al.*: Xanthogranulomatous pyelonephritis in adults: Clinical and radiological findings in diffuse and focal forms. Clin Radiol 2007; 62(9):884-890.

Meng MV *et al*.: Current treatment and outcomes of perinephric abscesses. J Urol 2002; 168:1337.

Rogers C *et al*.: Robotic nephrectomy for the treatment of benign and malignant disease. BJU Int 2008; 102(11):1660-1665.

Vourganti S *et al*.: Ultrasonographic evaluation of renal infections. Radiol Clin North Am 2006; 44(6):763-775.

Aneurisma de la arteria renal

Cura M *et al*.: Renal aneurysms and pseudoaneurysms. Clin Imaging 2011; 35(1):29-41.

Helck A *et al*.: Diagnosis, therapy monitoring and follow up of renal artery pseudoaneurysm with contrast-enhanced ultrasound in three cases. Clin Hemorheol Microcirc 2010; 46(2-3):127-137.

Ikeda O *et al*.: Endovascular management of visceral artery pseudoaneurysms: Transcatheter coil embolization using the isolation technique. Cardiovasc Intervent Radiol 2010; 33(6):1128-1134.

Keddis MT *et al*.: Ischaemic nephropathy secondary to atherosclerotic renal artery stenosis: Clinical and histopathological correlates. Nephrol Dial Transplant 2010; 25(11):3615-3622.

Robinson WP III *et al*.: Favorable outcomes with in situ techniques for surgical repair of complex renal artery aneurysms. J Vasc Surg 2011; 53(3):684-691.

Trombosis de la vena renal

Akin O *et al*.: Bland and tumor thrombi in abdominal malignancies: Magnetic resonance imaging assessment in a large oncologic patient population. Abdom Imaging 2011; 36(1):62-68.

Al-Said J, Kamel O: Changes in renal cortical and medullary perfusion in a patient with renal vein thrombosis. Saudi J Kidney Dis Transpl 2010; 21(1):123-127.

Cai S *et al*.: Evaluation of acute renal artery thrombosis or embolism with color Doppler sonography. Clin Imaging 2008; 32(5):367-371.

Ciancio G *et al*.: Long-term survival in patients undergoing radical nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy: single-center experience. Eur Urol 2010; 57(4):667-672.

Decoster T *et al*.: Renal colic as the first symptom of acute renal vein thrombosis, resulting in the diagnosis of nephrotic syndrome. Eur J Emerg Med 2009; 16(4):170-171.

Demirel N *et al*.: Neonatal thrombo-embolism: Risk factors, clinical features and outcome. Ann Trop Paediatr 2009; 29(4):271-279.

Douma RA *et al*.: Incidental venous thromboembolism in cancer patients: Prevalence and consequence. Thromb Res 2010; 125(6): e306-e309.

Mehta S, Vijayakumar M: Spontaneous renal vein thrombosis with anti-thrombin III deficiency. Indian J Pediatr 2009; 76(9):964-965.

Mahmoodi BK *et al*.; Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease (PREVEND) Study Group: Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism. JAMA 2009; 301(17):1790-1797.

Wahlgren CM *et al*.: Endovascular treatment in postthrombotic syndrome. Vasc Endovascular Surg 2010; 44(5):356-360.

Diagnóstico de nefropatías médicas

33

Brian K. Lee, MD; Flavio G. Vincenti, MD

NEFROPATÍA MÉDICA. REVISIÓN GENERAL

Nefropatías médicas son las que afectan sobre todo al parénquima renal. Pueden presentar hematuria, proteinuria, piuria, oliguria, poliuria, dolor renal, insuficiencia con azoemia, acidosis, anemia, anormalidades electrolíticas e hipertensión en una amplia variedad de trastornos que dañan cualquier porción del parénquima renal, los vasos sanguíneos o las vías excretoras.

La investigación completa de antecedentes y la exploración física, además de análisis de orina y químicas sanguínea y urinaria, según esté indicado, son pasos iniciales esenciales para el tratamiento de cualquier paciente.

▶ Antecedentes y exploración

A. Antecedentes familiares

Pueden revelar enfermedad de origen genético, como anomalías metabólicas tubulares, riñones poliquísticos, tipos inusuales de nefritis o defectos vasculares o de la coagulación que pueden ser pistas esenciales para el diagnóstico. Los parientes en primer grado de personas con nefropatía diabética tienen mayor riesgo de nefropatía terminal, heredada de manera independiente de la diabetes mellitus.

B. Antecedentes personales

Deben investigarse infecciones, lesiones y exposición a tóxicos, anticoagulantes o fármacos que puedan producir reacciones tóxicas o de sensibilidad. Pueden obtenerse antecedentes de diabetes, enfermedad hipertensiva o autoinmunitaria. El interrogatorio también puede dilucidar síntomas de uremia, debilitamiento y las complicaciones vasculares de la nefropatía crónica, pero a menudo el paciente es asintomático y el diagnóstico de nefropatía se hace de manera incidental con datos de laboratorio anormales.

▶ Exploración física

Pueden detectarse palidez, edema, hipertensión, retinopatía (cambios hipertensivos o diabéticos), o estigmas de enfermedad congénita y hereditaria.

▶ Datos de laboratorio

A. Análisis de orina

Es la parte esencial de cualquier investigación de nefropatía.

1. Proteinuria. La de cualquier grado significativo (2 a 4+) sugiere nefropatía médica (afectación parenquimatosa). Los elementos formes presentes en la orina establecen, de manera adicional, el diagnóstico. La proteinuria significativa se observa en enfermedades glomerulares con mediación inmunitaria o en trastornos con afectación glomerular como diabetes, mieloma o amiloidosis. Nefritis intersticial, riñones poliquísticos y otros trastornos tubulares no suelen relacionarse con proteinuria significativa. Para cuantificar mejor el grado de proteinuria, debe recolectarse una muestra de orina de 24 horas o usar una relación proteína a creatinina en una muestra esporádica (medida en miligramos de proteínas por miligramo de creatinina) como sustituto (figura 33.1).

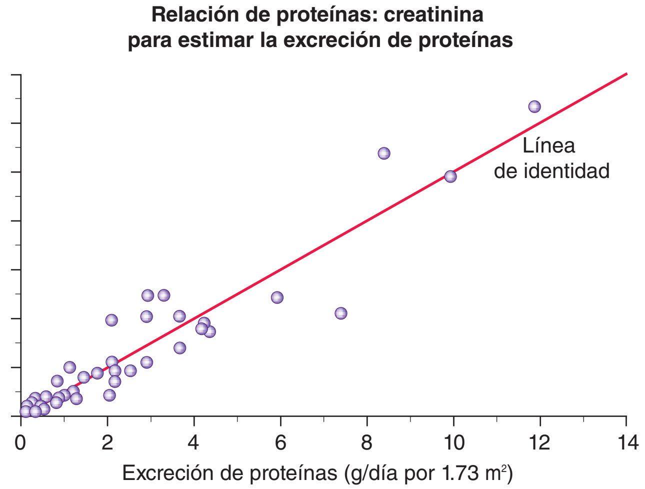
2. Cilindros de eritrocitos. Los cilindros de glóbulos rojos indican glomerulonefritis. Si no están presentes cilindros de eritrocitos (glóbulos rojos), la hematuria microscópica puede ser o no de origen glomerular. Un estudio con microscopio de contraste de fase puede revelar cambios dismórficos en los eritrocitos de la orina de pacientes con trastornos glomerulares.

3. Cilindros grasos y cuerpos grasos ovales. Las células tubulares que muestran cambios grasos se observan en enfermedades degenerativas del riñón (nefrosis, glomerulonefritis, enfermedad autoinmunitaria, amiloidosis y daño por toxinas como plomo o mercurio).

4. Cilindros granulares. Son causados por degeneración celular de cilindros. No son diagnósticos de un trastorno renal específico, sino que reflejan un padecimiento inflamatorio en los riñones.

B. Otros datos

Los constituyentes químicos urinarios anormales pueden ser la única indicación de un trastorno metabólico que afecta los riñones. Estos trastornos pueden ser diabetes mellitus, glu-



▲ **Figura 33.1.** La gráfica ilustra la relación entre la excreción de proteínas en orina de 24 horas y la relación total de proteínas a creatinina (mg/mg) determinada en una muestra de orina al azar. Aunque se trata, al parecer, de una correlación cercana, puede haber alta variabilidad en la excreción de proteínas en 24 horas en una relación total determinada de proteínas a creatinina. Por ejemplo, con relación de 2, las proteínas excretadas en 24 horas van de 2 a casi 8 g/d. (Datos de: Ginsberg JM, *et al.* N Engl J Med, 1983;309:1543.)

cosuria renal, aminoacidurias (incluida cistinuria), oxaluria, gota, hiperparatiroidismo, hemoglobinuria y mioglobinuria.

▶ Exploración de los riñones y las vías urinarias

Tomografía, ecografía y gammagrafía proporcionan información acerca de tamaño, estructura, irrigación sanguínea y función de estos órganos.

▶ Biopsia renal

Es un procedimiento valioso para el diagnóstico. Las técnicas están bien establecidas y proporcionan tejido suficiente para los microscopios de luz o de electrones, y para la exploración inmunofluorescente. Contraindicaciones relativas para la biopsia renal percutánea pueden incluir riñón solitario congénito, mal funcionamiento grave de un riñón aunque la función sea adecuada en el otro, diátesis hemorrágica y paciente que no coopera. La presión arterial descontrolada (sistólica > 160 o diastólica > 100 mmHg) debe regularizarse antes de realizar un procedimiento invasor como una biopsia renal.

Las indicaciones clínicas para la biopsia renal, además de establecer un diagnóstico, satisfacen la necesidad de determinar un pronóstico, seguir la progresión de una lesión y la respuesta al tratamiento, confirmar la presencia de una enfermedad generalizada (trastorno autoinmunitario, amiloidosis, sarcoidosis) y diagnosticar disfunción renal en un riñón trasplantado. El uso de ecografía o tomografía computarizada (CT) proporciona un resultado de biopsia más eficaz. En épocas recientes, algunos urólogos han usado el método laparoscópico.

Con la creciente demanda de biopsias renales en pacientes con diátesis hemorrágica, sobre todo en quienes tienen disfunción hepática concomitante, se ha abogado por un método transyugular. Sin embargo, el éxito de este procedimiento depende en gran medida de la experiencia del centro de atención y de los operadores. A partir de las muestras se han obtenido 73 a 97% de los diagnósticos.

GLOMERULONEFRITIS

Las manifestaciones clínicas de nefropatía glomerular suelen constar sólo de grados variables de hematuria, excreción de elementos formes característicos en la orina, proteinuria e insuficiencia renal y sus complicaciones. Excluida la diabetes, las nefropatías inmunitarias son la causa más común de proteinuria y síndrome nefrótico.

Alteraciones en la arquitectura glomerular, de acuerdo con lo que se observa en el tejido examinado bajo el microscopio de luz, sólo pueden ser mínimas, no específicas y difíciles de interpretar. Por estas razones, el diagnóstico específico de nefropatía requiere técnicas de inmunofluorescencia para mostrar diversos antígenos, anticuerpos y fracciones de complemento. El microscopio de electrones complementa estos métodos de inmunología. Los análisis de tejidos pueden apoyarse con pruebas sanguíneas de inmunoglobulina (Ig), complementos y otros mediadores de inflamación.

Hay dos mecanismos humorales importantes que llevan al depósito de anticuerpos dentro del glomérulo. Están basados en la ubicación del antígeno, si se fijan dentro del riñón o se presentan en forma soluble en la circulación. Los antígenos fijados son un elemento estructural natural del glomérulo o materiales externos que se encuentran atrapados dentro del mismo por varias razones inmunitarias o fisioquímicas. Los mejores ejemplos de antígenos naturales fijos son los relacionados con la membrana basal glomerular (GBM). Estos antígenos se encuentran distribuidos de manera equitativa en la GBM y causan el depósito lineal de IgG característico, según se determinó en los estudios de inmunofluorescencia. Este proceso representa 5% de los casos de enfermedad glomerular con mediación inmunitaria y se le considera una enfermedad antiGBM. Cuando se manifiesta en sistemas pulmonares (anticuerpos dirigidos contra la membrana alveolar), se le conoce como síndrome de Goodpasture. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con depósitos inmunitarios glomerulares tienen agregados inmunitarios discontinuos causados por anticuerpos fijados a antígenos de células renales nativas o a antígenos atrapados dentro del glomérulo. Además, los complejos inmunitarios formados en la circulación pueden depositarse y acumularse en la GBM y el mesangio.

A ciertos nefríticos con mediación inmunitaria caracterizados por arquitectura necrotizante y en medialuna y por progresión rápida se les denomina nefríticos glomerulares pauciinmunes porque, aunque los anticuerpos pueden contribuir a la patogénesis de la enfermedad, éstos en muy pocas ocasiones se muestran dentro de los glomérulos. Su presencia se conoce como enfermedad de anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA). Los anticuerpos circulantes contra mieloperoxidasa (MPO, P-ANCA) y proteinasa 3 (PR3, C-ANCA) se han observado en la angeítis microscópica y la granulomatosis de Wegener, respectivamente.

Es posible que los procesos inmunitarios celulares se vean estimulados y contribuyan de diferentes maneras a varias otras formas de glomerulonefrítidos.

La clasificación actual de glomerulonefritis se basa en el mecanismo, la presencia y la localización de agregados inmunitarios en los glomérulos.

▶ Mecanismos inmunitarios probables

A. Depósitos inmunitarios subepiteliales

1. Glomerulonefritis relacionada con glomerulonefritis posinfecciosa, como la posestreptocócica.
2. Nefropatía idiopática membranosa o secundaria a otras causas como lupus eritematoso sistémico, cáncer, oro, penicilamina.

B. Depósitos inmunitarios subendoteliales

Glomerulonefritis relacionada con lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática (MPGN) tipo 1, glomerulonefritis relacionada con infección por hepatitis C, endocarditis bacteriana y nefritis por desviación.

C. Depósitos inmunitarios mesangiales

Nefropatía por IgA, púrpura de Schönlein-Henoch.

D. Enfermedad antiGBM

Depósito lineal difuso de Ig.

▶ Mecanismos inmunitarios no conocidos con claridad

1. Nefropatía de cambios mínimos.
2. Glomeruloesclerosis focal, segmentada.
3. Síndrome hemolítico-urémico y púrpura trombocitopénica trombótica.
4. Enfermedad relacionada con ANCA: granulomatosis de Wegener y vasculitis de vasos pequeños.
5. MPGN tipo II (enfermedad de depósito denso).

▶ Glomerulonefritis posestreptocócica

A. Elementos esenciales del diagnóstico

- Antecedentes de infección estreptocócica.
- Edema generalizado leve, hipertensión leve, hemorragias retinianas.
- Hematuria macroscópica; proteínas; cilindros eritrocíticos, granulares y hialinos; leucocitos (glóbulos blancos) y células epiteliales renales en orina.
- Titulación elevada de antiestreptolisina O, hipocomplementemia.

B. Consideraciones generales

La glomerulonefritis posestreptocócica es una enfermedad que afecta ambos riñones. En casi todos los casos, la recuperación de la etapa aguda es completa, pero la afectación progresiva puede destruir tejido renal, lo que lleva a insuficiencia. La glomerulonefritis aguda es más común en niños entre tres y 10 años. Por mucho, la causa más común es una infección anterior de la faringe y las amígdalas, o de la piel con estreptococos beta-hemolíticos grupo A, de los cuales ciertas cepas son nefritogénicas. La nefritis ocurre en 10 a 15% de los niños y adultos jóvenes que tienen infección con evidencia clínica con una cepa nefritogénica. En niños menores de seis años de edad, la piodermia (impétigo) es el antecedente más común; en niños mayores y adultos jóvenes, lo es la faringitis. En ocasiones, la nefritis puede manifestarse después de infección causada por otros agentes; de allí el término más general de glomerulonefritis posinfecciosa.

La patogénesis de la lesión glomerular se ha dilucidado aún más mediante el uso de nuevas técnicas inmunológicas (inmunofluorescencia) y el microscopio de electrones. Una posible consecuencia de la infección es la lesión a las células mesangiales en el espacio intercapilar. El glomérulo puede dañarse entonces con mayor facilidad por complejos antígeno-anticuerpo que se desarrollan a partir de la respuesta inmunitaria a la infección. El complemento se deposita en relación con IgG o sólo en un patrón granular del lado epitelial de la membrana basal.

La exploración macroscópica del riñón afectado sólo muestra hemorragias punteadas a través de la corteza. En el aspecto microscópico, la alteración primaria ocurre en los glomérulos, que muestran proliferación e inflamación de las células mesangiales y endoteliales del penacho capilar. Se observa proliferación del epitelio capsular y, alrededor del penacho, hay conjuntos de leucocitos, eritrocitos y exudado. El edema del tejido intersticial y la inflamación nebulosa del epitelio tubular son comunes. Cuando es grave, los datos histológicos típicos en la glomerulitis son medialunas que se agrandan, se vuelven hialinas, se convierten en tejido cicatricial y obstruyen la circulación a través del glomérulo. Ocurren cambios degenerativos en los túbulos, con degeneración grasa, necrosis y, en última instancia, cicatrización de nefronas.

C. Datos clínicos

1. Síntomas y signos. A menudo, la enfermedad es leve y tal vez no haya razón para sospechar afectación renal, a menos que se examine la orina. En casos graves, casi dos semanas después de la infección estreptocócica aguda, el paciente padece cefalea, malestar general, fiebre leve, abultamiento alrededor de ojos y cara, dolor en la fosa renal y oliguria. La hematuria suele observarse como "hemorrágica" o, si la orina es ácida, como "café" o "color de bebida de cola". Es posible que haya taquicardia moderada, disnea y elevación moderada a marcada de la presión arterial. El dolor a la palpación en el ángulo costovertebral es común.

2. Datos de laboratorio. El diagnóstico se confirma mediante el análisis de la orina, que puede ser hemorrágica macroscópica y de color café (hematina ácida) o puede mostrar sólo hematuria microscópica. Además, la orina contiene proteínas (1 a 3+) y cilindros. Los cilindros hialinos y granulares suelen encontrarse en grandes cantidades, pero el signo clásico de glomerulitis, que se observan en ocasiones, es el cilindro eritrocítico. Éste suele ser de calibre pequeño, tiene color intenso anaranjado o rojo, y puede mostrar el patrón en mosaico de eritrocitos concentrados que se mantienen juntos mediante el coágulo de fibrina y proteínas en plasma.

Con la alteración de la función renal (disminución en la filtración glomerular y la circulación sanguínea) y con oliguria se elevan las concentraciones de nitrógeno ureico y creatinina en plasma y suero, que varían de acuerdo con la gravedad de la lesión renal. Una anemia normocrómica puede deberse a retención y dilución de líquidos.

A la infección de la garganta con estreptococos nefritogénicos suelen seguirle títulos crecientes de antiestreptolisina O en suero; en cambio, los títulos elevados no suelen mostrarse después de infecciones en la piel. Se dispone de una prueba de estreptozima que consta de cinco anticuerpos antiestreptocócicos y resulta diagnóstica en 95% de quienes tienen faringitis y 80% de quienes tienen infección de la piel en eventos precipitantes.

Las concentraciones de complemento en suero suelen ser bajas.

La confirmación del diagnóstico se realiza mediante el análisis de la orina, aunque los antecedentes y los datos clínicos en casos típicos dejan pocas dudas. Los datos de eritrocitos en cilindro son prueba de que había eritrocitos en los túbulos renales y que no surgieron de otro lugar de las vías genitourinarias.

3. Cultivos microbiológicos. Por el retraso en los síntomas (semanas después de la infección previa), sólo 25% de los pacientes tienen cultivos de garganta o piel positivos.

4. Biopsia renal. Por lo general, no es necesaria. Sin embargo, si el patrón de presentación se desvía de manera significativa de lo esperado, el diagnóstico de tejido puede ayudar a distinguir diagnósticos diferenciales. Por ejemplo, la hematuria recurrente puede indicar nefropatía por IgA, mientras que la concentración de complementos (C3) deprimida de manera persistente durante seis semanas o más sugiere el diagnóstico de glomerulonefritis membranoproliferativa.

5. Tratamiento. No hay uno específico. La erradicación de la infección, la prevención de la hidratación excesiva y la hipertensión, y la atención expedita de complicaciones como encefalopatía hipertensiva e insuficiencia cardiaca requieren tratamiento cuidadoso. Algunos han usado metilprednisolona intravenosa (IV) en personas con medialunas significativas en la biopsia, pero no se trata de una práctica universal.

6. Pronóstico. La mayoría de los pacientes con enfermedad aguda se recuperan por completo, pero 5 a 20% muestran daño renal progresivo. Este daño sólo puede ser evidente años después de la lesión inmunitaria. Si la oliguria, insuficiencia cardiaca o encefalopatía hipertensiva son intensas, la muerte puede ocurrir durante el ataque agudo. Sin embargo, aun con enfermedad aguda grave, la recuperación es la regla, sobre todo en niños.

▶ Nefropatía por inmunoglobulina A

Ahora se sabe muy bien que la hematuria primaria (hematuria idiopática benigna y recurrente, enfermedad de Berger) es una glomerulopatía compleja inmunitaria en que el depósito de IgA ocurre en un patrón granular en el mesangio del glomérulo. Los datos relacionados obtenidos con el microscopio de luz son variables y van de glomerulonefritis en medialuna normal a extensa.

La hematuria macro y microscópica recurrente y la proteinuria leve suelen ser las únicas manifestaciones de nefropatía. La edad de la mayoría de los pacientes con nefropatía por IgA está entre 16 y 35 años en el momento del diagnóstico. Esta enfermedad ocurre con mucho mayor frecuencia en hombres que en mujeres y es la causa más común de glomerulonefritis en asiáticos y en el mundo en desarrollo. Mientras que la mayoría de los enfermos siguen teniendo episodios de hematuria macroscópica o hematuria renal microscópica, es posible que la función permanezca estable. Sin embargo, en casi 30% de los casos hay disfunción renal progresiva y se desarrolla nefropatía terminal. Las características clínicas que indican mal pronóstico son sexo masculino, edad avanzada al inicio de la enfermedad, presencia de proteinuria de rango nefrótico, hipertensión o disfunción renal en la presentación.

No hay un tratamiento satisfactorio para la nefropatía por IgA. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) y el bloqueo del receptor de la angiotensina, en un esfuerzo por reducir la proteinuria y la progresión demorada de nefropatía crónica, deben ser el tratamiento de primera línea. La función de los inmunodepresores, como esteroides y citotóxicos, no queda clara y se han realizado pocos ensayos controlados rigurosos. Un método más intrigante es el uso de ácidos grasos omega-3 (aceites de pescado) para la progresión demorada de la nefropatía. En un ensayo grande, prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo en sujetos con nefropatía por IgA que consumieron 12 g de ácidos grasos omega-3 se encontró que es posible que los aceites de pescado reduzcan el deterioro de la función renal y la cantidad de pacientes en quienes se desarrolla nefropatía terminal.

Después de trasplante renal se ha descrito nefropatía por IgA recurrente. El riesgo va de 21 a 58%. Entre quienes desarrollan disfunción por injerto atribuible a recurrencia, ocurre pérdida final del injerto en 46 a 71% de los casos. Se discute si los aloinjertos de donadores vivos que son parientes confieren mayor riesgo de recurrencia que los donadores muertos o vivos que no son parientes.

▶ Glomerulonefritis de progresión rápida

Este trastorno incluye varias enfermedades pulmonares y renales. Por lo general, el paciente refiere antecedentes de hemoptisis recientes y, a menudo, de malestar general, anorexia y cefalea. Una glomerulonefritis aguda grave puede verse acompañada de inflamación hemorrágica difusa de los pulmones. La orina muestra hematuria macro y microscópica, y los datos de laboratorio de función renal muy suprimida suelen ser evidentes. La biopsia muestra medialunas glomerulares, adherencias glomerulares e infiltración inflamatoria intersticial. La exploración bajo el microscopio de electrones muestra aumento en el material de la membrana basal y depósito de fibrina debajo del endotelio capilar. En casos de enfermedad por antiGBM, pueden identificarse anticuerpos circulantes contra GBM, IgG y C3. A menudo, otros componentes de la vía de complemento clásica pueden mostrarse como depósitos lineales en las membranas basales de los glomérulos y los pulmones. A esto se le llamaba *enfermedad de Goodpasture*.

Pueden ser útiles las dosis grandes de corticoesteroides, en combinación con tratamiento inmunodepresor. Se ha reportado que la plasmaféresis para eliminar los anticuerpos circulantes es eficaz en algunos casos. El trasplante debe diferirse hasta que hayan desaparecido los anticuerpos basales antiglomerulares en circulación.

En contraste, algunos pacientes tienen glomerulonefritis en medialuna, pero no muestran depósitos autoinmunitarios o de anticuerpos en estudios de inmunofluorescencia. Tienen glomerulonefritis de progresión rápida (RPGN) idiopática pauci-inmune. Muchos de estos sujetos son positivos a ANCA en el aspecto serológico. El tratamiento de pulso de altas dosis de prednisona y citotóxicos puede producir remisión prolongada.

SÍNDROME NEFRÓTICO E

▶ Elementos esenciales de diagnóstico y consideraciones generales

- Edema.
- Proteinuria > 3.5 g/d.
- Hipoalbuminemia < 3 g/dl.
- Hiperlipidemia: colesterol > 300 mg/dl.
- Lipiduria: grasa libre, cuerpos grasos ovales, cilindros grasos.

A causa de que el tratamiento y el pronóstico varían de acuerdo con la causa del síndrome nefrótico renal, la biopsia es importante. La microscopia óptica o de electrones y la identificación mediante inmunofluorescencia de mecanismos inmunitarios son diagnósticos de la mayoría de las causas de nefrosis.

Las siguientes son enfermedades glomerulares relacionadas con nefrosis.

▶ Lesiones glomerulares mínimas

La nefropatía de cambios mínimos (enfermedad casi nula) representa casi 20% de los casos de nefrosis en adultos y 90% en niños. Ninguna anomalía resulta visible mediante la exploración del material de biopsia bajo el microscopio de luz. Con el de electrones, son obvias las alteraciones de la GBM, con borradura de los procesos pedios de las células epiteliales. No hay evidencia de enfermedad inmunitaria en los estudios con inmunofluorescencia. La respuesta al tratamiento con corticoesteroides es buena; sin embargo, en adultos suele requerirse un curso más prolongado de prednisona en comparación con la población pediátrica. En el caso de personas que tienen recaídas frecuentes con esteroides o que son resistentes a éstos, un curso de ciclofosfamida o clorambucilo puede inducir remisión prolongada. Sujetos que no responden a estos fármacos pueden mostrar respuesta favorable a ciclosporina o tacrolimus. Por lo general, la función renal permanece estable. La respuesta parcial es poco común, lo que debe motivar la búsqueda de FSGS mal diagnosticado por error de muestreo en la biopsia.

▶ Glomeruloesclerosis focal

Es la segunda causa más común de síndrome nefrótico en niños y una causa creciente de éste en adultos. Algunos consideran que se encuentra en el mismo espectro de enfermedad que la nefropatía de cambios mínimos. El diagnóstico se basa en los datos del microscopio de luz de la hialinosis segmentaria y la esclerosis relacionada con borramiento del proceso pedio en el microscopio de electrones. La glomeruloesclerosis focal suele ser idiopática, pero puede relacionarse con infección por virus de inmunodeficiencia humana y uso de heroína. Hay mucho debate acerca del factor de permeabilidad en circulación como agente causante, pero su verdadera identidad ha sido elusiva. Una forma secundaria de glomeruloesclerosis focal sin los cambios difusos en los procesos pedios puede ocurrir en pacientes con un solo riñón, síndromes de hiperfiltración y nefropatía por reflujo. Hay reportes de variantes familiares, por mutaciones en la nefrina y la podocina. La respuesta a la forma idiopática de la glomeruloesclerosis focal al tratamiento es subóptima. El tratamiento prolongado con corticoesteroides produce remisión en casi 40% de los casos. En un periodo de 10 años, casi 50% de los pacientes desarrollan nefropatía crónica. La glomeruloesclerosis focal idiopática tiene índice de recurrencia de 25% después de trasplante. Con antecedentes de recurrencia en un trasplante fallido anterior, el riesgo de recurrencia en un segundo trasplante aumenta de manera sustancial.

Nefropatía membranosa

La exploración de material de biopsia con el microscopio de luz muestra engrosamiento de las células glomerulares, pero no proliferación celular. Con el microscopio de electrones, los depósitos voluminosos e irregulares aparecen entre la membrana basal y las células epiteliales, y nuevo material de la membrana basal sobresale de la GBM como picos o domos. Los estudios de inmunofluorescencia muestran depósitos granulares difusos de Ig (en especial de IgG) y complementos (componente C3). A medida que la membrana engrosa, los glomérulos se esclerosan y hialinizan.

La patogénesis de la mayoría de los casos de nefropatía membranosa en humanos queda poco clara. Se han sugerido varios mecanismos, como el atrapamiento de complejos inmunitarios circulantes y la fijación de un anticuerpo a antígenos glomerulares dispersos (ya presentes o "plantados" después de que un antígeno de origen externo al riñón se aloja en el glomérulo).

La eficacia del tratamiento con esteroides o inmunodepresores es motivo de considerable controversia. El tratamiento debe usarse con más frecuencia en pacientes con alto riesgo de insuficiencia renal progresiva, con los siguientes criterios: proteinuria mayor de 5 g/d, hipertensión y creatinina sérica elevada. Los protocolos iniciales consistían en el uso de prednisona o metilprednisolona y clorambucilo, pero ensayos uno a uno mostraron resultados iguales con ciclofosfamida, que es preferible por los diversos efectos secundarios del clorambucilo.

Glomerulonefritis membranoproliferativa tipos I y II

En la MPGN tipo I, el microscopio de luz muestra engrosamiento de capilares glomerulares, acompañado de proliferación mesangial y obliteración de glomérulos. En algunos casos se muestran las características membranas capilares glomerulares de doble contorno. Con el microscopio de electrones, son notorios los depósitos subendoteliales y el crecimiento del mesangio en las paredes capilares. Estudios de inmunofluorescencia muestran que existe componente C3 de complemento y, en raras ocasiones, Ig. La causa más común de MPGN tipo I es infección crónica con el virus de la hepatitis C. Este trastorno suele relacionarse con concentraciones elevadas de IgG o IgM. Pueden estar presentes crioinmunoglobulinas con concentraciones normales o un poco reducidas de complemento. No hay un tratamiento eficaz. El tratamiento de hepatitis C que usa interferón-α pegilado y ribavirina (en quienes presentan eGFR mayor de 50 ml/min) puede hacer más lenta la progresión o llevar a regresión de lesiones renales.

La MPGN tipo II se caracteriza por depósitos densos y visibles bajo el microscopio de electrones y falta de datos de los estudios con inmunofluorescencia. El tratamiento es insatisfactorio y el índice de recurrencia es elevado después de trasplante renal (80 a 100%).

Enfermedades diversas

Muchos trastornos médicos que son metabólicos, autoinmunitarios o infecciosos, además de neoplasias y reacciones a fármacos y otras sustancias tóxicas, pueden producir enfermedad glomerular. Entre ellos se incluyen glomerulopatía diabética, lupus eritematoso sistémico, nefropatía positiva a ANCA (incluida granulomatosis de Wegener), enfermedad amiloide, mieloma múltiple, linfomas, carcinomas, sífilis, reacción a toxinas y fármacos (como trimetadiona) y exposición a metales pesados.

Una enfermedad glomerular rara se ha descrito en fecha reciente con síndrome nefrótico: nefritis glomerular fibrilar e inmunotactoide. Las lesiones de glomerulonefritis fibrilar se caracterizan por depósitos de fibras orientadas al azar de 10 a 30 nm de diámetro, localizados dentro del mesangio y la pared capilar. La glomerulopatía inmunotactoide se caracteriza por depósitos de estructuras microtubulares de 18 a 19 nm y se le ha relacionado con trastornos linfoproliferativos. En contraste con los amiloides, los depósitos en ambas enfermedades son negativos al rojo Congo. El tratamiento suele ser insatisfactorio.

Datos clínicos en la nefrosis

A. Síntomas y signos

Puede aparecer edema de manera insidiosa y aumentar de forma paulatina, o aparecer de súbito y acumularse con rapidez. No son notorios los síntomas distintos de los relacionados con los efectos mecánicos del edema.

En la exploración física, resulta evidente el edema periférico. Signos de hidrotórax y ascitis son comunes. A menudo, la palidez se ve acentuada por el edema, y suelen aparecer estrías.

B. Datos de laboratorio

La orina contiene grandes cantidades de proteínas: 4 a 10 g o más en 24 horas. Hay buena correspondencia entre la relación de proteínas a creatinina en la orina (a partir de una muestra aislada de orina de la mañana) y las recolecciones de orina de 24 horas. Por ejemplo, una relación mayor de 3:1 en la muestra única suele corresponder a proteinuria de 3 g en la de 24 horas. El sedimento contiene cilindros, incluidas las variedades grasas y cerosas características; células de túbulos renales, algunas de las cuales contienen gotitas de grasa (cuerpos grasos ovales), y cantidades variables de eritrocitos. La anemia normocrómica leve es común, pero puede ser más grave si el daño renal es grande. La retención de nitrógeno varía con la gravedad del trastorno de la función renal. A menudo, el plasma es lipémico, y el colesterol en sangre suele estar muy elevado. Las proteínas en plasma se encuentran muy reducidas. La fracción de albúmina puede caer a < 2 g/dl. El complemento sérico suele ser bajo en la enfermedad activa. Las concentraciones de electrolitos en suero suelen ser normales, aunque el sodio sérico puede ser un poco bajo; el calcio sérico total puede ser bajo, de acuerdo con el grado de hipoalbuminemia, y disminuir en el fragmento de calcio fijado a proteínas. Durante los periodos de formación de edema, la excreción de sodio urinario es muy baja y la de aldosterona es elevada. Si hay insuficiencia renal (consúltese el análisis anterior), los datos de sangre y orina suelen estar alterados de manera correspondiente.

La biopsia renal suele ser esencial para establecer el diagnóstico entre los diversos trastornos e indicar el pronóstico.

C. Diagnóstico diferencial

El síndrome nefrótico (nefrosis) puede estar relacionado con diversas nefropatías primarias, o puede ser secundario a un proceso sistémico: enfermedades del colágeno vascular (como lupus eritematoso diseminado, poliarteritis), nefropatía diabética, enfermedad amiloide, trombosis de la vena renal, mixedema, mieloma múltiple, malaria, sífilis, reacción a toxinas o metales pesados, reacciones a fármacos y pericarditis por constricción.

D. Tratamiento

Una dieta adecuada con ingesta restringida de sodio (0.5 a 1 g/d) y manejo inmediato de infección concomitante son la base del tratamiento. Pueden administrarse diuréticos, pero su eficacia suele ser parcial. La albúmina libre de sal y otros oncóticos son de poca ayuda, y sus efectos son temporales. Se ha encontrado que los corticoesteroides son valiosos en el tratamiento de síndrome nefrótico cuando la enfermedad es de cambios mínimos (glomeruloesclerosis focal segmentaria, lupus eritematoso sistémico, o glomerulonefritis proliferativa y en medialuna). A menudo, los esteroides son menos eficaces en el tratamiento de enfermedad membranosa y lesiones membranoproliferativas del glomérulo.

Se han usado los alquilantes, azatioprina, micofenolato mofetilo, ciclosporina y tacrolimus en el tratamiento del síndrome nefrótico. La estimulación de resultados tempranos se ha reportado en niños y adultos con lesiones proliferativas o membranosas y con lupus eritematoso sistémico. No se sabe en qué porcentaje de pacientes puede esperarse que estos fármacos ofrezcan beneficios.

Los corticoesteroides y los citotóxicos suelen relacionarse con efectos secundarios considerables. En el presente, esta forma de tratamiento debe emplearse sólo en pacientes cuya enfermedad ha resultado refractaria a regímenes de tratamiento bien establecidos.

Se ha reportado reducción en la proteinuria y mejoría en el edema nefrótico con el uso de dietas bajas en proteínas y administración de inhibidores de ACE o bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARB). En épocas más recientes, se han mostrado en estudios algunas mejorías con hipolipidemiantes.

E. Pronóstico

El curso y el pronóstico dependen de la enfermedad básica responsable del síndrome nefrótico. En la mayoría de los niños con nefrosis (por lo general secundaria a nefropatía de cambios mínimos), la enfermedad sigue, al parecer, un curso más bien benigno cuando se le trata de manera adecuada y deja secuelas poco significativas. Entre los niños restantes, la mayoría pasan de manera inexorable a insuficiencia renal. Los adultos con nefrosis tienen evolución más deficiente. Hipertensión, fuerte proteinuria y disfunción renal son malos pronosticadores.

AFECTACIÓN RENAL EN ENFERMEDADES COLAGENOSAS

Aunque tal vez no sea exacto clasificar todos estos trastornos como enfermedades colagenosas, se ha relacionado el lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nudosa, vasculitis microscópica, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch-Schönlein y púrpura trombocitopénica trombótica en casos de glomerulonefritis. A menudo, el sedimento de orina suele ser diagnóstico, y contiene eritrocitos y cilindros eritrocíticos; células de los túbulos renales, incluidas algunas llenas con gotitas de grasa, y cilindros amplios, cerosos y granulares. La presencia de estos elementos formes es indicativa de enfermedad glomerular y tubular activa. Los síntomas y signos de la enfermedad primaria, que afectan a los hallazgos extrarrenales (p. ej., cambios en pulmones, oídos, nariz o garganta con granulomatosis de Wegener; anormalidades dermatológicas o carditis con lupus eritematoso sistémico; disfagia con esclerodermia), además de la presencia de ANCA y otras pruebas serológicas, ayudan a identificar la forma de enfermedad colagenosa presente. No es probable que ocurra la recuperación renal completa de la enfermedad, aunque los esteroides y los inmunodepresores (solos o combinados) pueden ser eficaces para aminorar el problema a largo plazo.

ENFERMEDADES DE LOS TÚBULOS RENALES Y LOS INTERSTICIOS

▶ Nefritis intersticial

Las enfermedades intersticiales agudas suelen originarse por sensibilidad a fármacos, incluidos antibióticos (penicilina, sulfonamidas), antiinflamatorios no esteroides y fenitoína. La marca patológica distintiva de la nefritis intersticial aguda es la infiltración de células inflamatorias en el intersticio. Una presentación típica incluye deterioro rápido de la función renal relacionado con la introducción reciente de un nuevo fármaco. Los datos de eosinofiluria son muy sugerentes de nefritis intersticial alérgica. La recuperación puede ser completa, sobre todo si se retira el fármaco ofensor. Un curso corto con corticosteroides puede acelerar la recuperación.

La nefritis intersticial crónica se caracteriza por fibrosis intersticial focal o difusa, acompañada por infiltración, con células inflamatorias relacionadas en última instancia con atrofia tubular extendida. Representa una reacción no específica a varias causas: abuso de analgésicos, toxicidad al plomo y el cadmio, nefrocalcinosis, nefropatía por uratos, nefritis por radiación, sarcoidosis, nefritis de los Balcanes y algunos casos de uropatía obstructiva.

▶ Nefropatía por analgésicos

Suele presentarse en pacientes con cefalea crónica o recurrente, o con artritis crónica, que suelen consumir grandes cantidades de fármacos. Al principio, se consideró a la fenacetina como responsable, pero con su eliminación de las mezclas, la incidencia de nefropatía por analgésicos no ha disminuido. El uso crónico de antiinflamatorios no esteroides es una causa frecuente de este trastorno. El daño consecuente a los riñones suele detectarse de manera tardía, después de que se ha desarrollado insuficiencia renal. La investigación cuidadosa de antecedentes o la detección de metabolitos analgésicos en la orina puede llevar a este diagnóstico. Es posible que el paciente oculte los antecedentes de uso excesivo de analgésicos. Al parecer, los efectos del fármaco son acumulativos (es decir, dosis total por ingesta de por vida).

La patología de la lesión renal es inespecífica. Consiste en inflamación peritubular y perivascular con cambios degenerativos de las células tubulares (nefritis intersticial crónica). No suelen presentarse cambios glomerulares. La necrosis papilar renal que se extiende a la médula puede afectar a muchas papilas.

La hematuria puede ser una queja común de presentación, pero suele ser microscópica. Hay cólicos renales cuando las papilas renales necróticas se descaman. La poliuria puede ser prominente. Signos de acidosis (hiperpnea), deshidratación y palidez son comunes. La infección es una complicación frecuente. Por lo general, los datos de orina son notorios sólo por la presencia de sangre y pequeñas cantidades de proteínas. El nitrógeno ureico y la creatinina están elevados, y suelen estar presentes los cambios electrolíticos característicos de la acidosis metabólica y la insuficiencia renal. Suele haber disfunciones de la concentración urinaria. Las urografías muestran cavidades y sombras en anillo típicas de las áreas de destrucción de papilas.

▶ Nefropatía por ácido úrico

Los cristales de urato producen una reacción inflamatoria intersticial. El urato puede precipitarse hacia afuera en la orina ácida de los cálices, para formar cálculos de ácido úrico. Los pacientes con enfermedad mieloproliferativa bajo tratamiento están sujetos a oclusión de las vías urinarias superiores por cristales de ácido úrico. La alcalinización de la orina y la ingestión de grandes cantidades de líquidos ayudan a prevenir la formación de cristales. El alopurinol es un fármaco útil para prevenir hiperuricemia e hiperuricosuria. El urato oxidasa recombinante (rasburicasa) se ha usado en quienes tienen síndrome grave de lisis tumoral para reducir la carga de ácido úrico.

En épocas recientes se ha sugerido que muchas enfermedades consideradas “nefropatías gotosas” crónicas están en cambio relacionadas con lesión renal crónica por plomo y no son causadas por depósitos primarios de ácido úrico.

▶ Uropatía obstructiva

La nefritis intersticial por obstrucción tal vez no esté relacionada con infección. La conservación tubular de sal y agua es disfuncional. La recuperación renal parcial o total sigue al alivio de la obstrucción, pero está relacionada de manera inversa con la duración de ésta.

▶ Nefropatías en mieloma múltiple

Entre las características de la mielomatosis que contribuyen a nefropatía se incluye la proteinuria (incluidas proteínas filtrables de Bence-Jones, y cadenas κ y λ) con precipitación en los túbulos que lleva a la acumulación de proteínas anormales en la luz tubular. Es posible que se desarrolle un síndrome tipo Fanconi.

También pueden estar presentes taponamiento de los túbulos, atrofia tubular y, en ocasiones, acumulación de amiloides. La insuficiencia renal puede ser aguda o desarrollarse con lentitud. La hemodiálisis puede rescatar al paciente durante esfuerzos por controlar el mieloma con medios químicos.

Otro trastorno relacionado con el tratamiento renal primario es la denominada enfermedad por depósito de cadena ligera. Los pacientes tienen proteinuria de rango nefrítico y suelen progresar a insuficiencia renal. En contraste con el mieloma múltiple, no hay un proceso hematopoyético maligno. Es posible medir las cadenas ligeras κ o λ mediante análisis de inmunofijación en orina y suero. Los depósitos de cadena ligera se ven en los glomérulos. No hay un tratamiento eficaz.

NEFROPATÍAS HEREDITARIAS

Las características hereditarias y la incidencia familiar de la enfermedad son tan importantes que es necesario incluir una clasificación de nefropatías hereditarias. Aunque es poco común en la población en general, es necesario reconocer la nefropatía hereditaria para permitir un diagnóstico temprano que permita la detección y la asesoría genética.

▶ Nefritis hereditaria crónica

La evidencia de la enfermedad suele aparecer en la infancia, con episodios de hematuria. Por lo general, se desarrolla insuficiencia renal en hombres pero es rara en mujeres. Muy pocas veces los afectados sobreviven después de los 40 años de edad.

En muchas familias, sordera y anormalidades de los ojos acompañan a la nefropatía (la denominada enfermedad de Alport). Otra forma de la enfermedad se ve acompañada de polineuropatía. La infección de las vías urinarias es una complicación común. Hay división y engrosamiento de la GBM o proliferación de podocitos y engrosamiento de la cápsula de Bowman.

En épocas recientes, se han reportado familias con casos de “enfermedad de membrana delgada”. Este trastorno se caracteriza por hematuria microscópica y, a menudo, progresión posterior a insuficiencia renal crónica. Como en la enfermedad de Alport, esto puede representar anormalidades o deficiencias heredadas en el colágeno tipo IV en la GBM. El problema afecta a ambos sexos.

Datos de laboratorio con estos trastornos son comparables con los de la función renal existente. El tratamiento es sintomático.

Enfermedades quísticas del riñón

Deben tomarse en cuenta anomalías estructurales congénitas del riñón en cualquier persona con hipertensión, pielonefritis o insuficiencia renal. Muchos de estos pacientes tienen mayor riesgo de infección de las vías urinarias.

A. Riñones poliquísticos

La poliquistosis renal es familiar y a menudo afecta no sólo al riñón sino al hígado y al páncreas. Queda claro que por lo menos dos loci genéticos pueden llevar a poliquistosis renal dominante.

Se considera que la formación de quistes en la corteza del riñón es resultado de los problemas de unión de los túbulos colectores y contorneados de algunas nefronas. Los quistes intrarrenales pueden ser de tipo luminar proximal o distal, y difieren en el análisis por el contenido de electrolitos del quiste. Esto es importante si una o más de esas lesiones se infecta, y se elige un antibiótico (con penetración tipo quiste variable). No se forman nuevos quistes, pero los existentes se agrandan y, al ejercer presión, causan destrucción de tejido renal adyacente. La incidencia de aneurismas de vasos cerebrales y de prolapso de la válvula mitral es más elevada de lo normal.

Casos de poliquistosis se descubren durante la investigación de hipertensión, mediante estudio diagnóstico en pacientes que se presentan con pielonefritis o hematuria, o mediante la investigación de familiares de personas con poliquistosis conocida. En ocasiones, existe dolor en la fosa renal por hemorragia en un quiste. De otra manera, los síntomas y signos son los que suelen verse en la hipertensión o la insuficiencia renal. En la exploración física, los riñones hipertrofiados e irregulares suelen palparse con facilidad.

La orina puede contener leucocitos y eritrocitos. Con hemorragia en los quistes, tal vez también haya hemorragia en las vías urinarias. Los datos de la química sanguínea reflejan el grado de insuficiencia renal. La exploración mediante ecografía, CT o radiografía muestra los riñones hipertrofiados, y la urografía muestra los clásicos cálices alargados y la pelvis renal estrechada sobre la superficie de los quistes. Los investigadores han establecido criterios ecográficos para el diagnóstico de poliquistosis renal autosómica dominante (cuando no están disponibles pruebas genéticas o se desconoce el genotipo). Consúltese el cuadro 33.1.

No se dispone de un tratamiento específico, y la intervención quirúrgica sólo está indicada para descomprimir quistes muy grandes en pacientes con dolor intenso. El entusiasmo inicial con inhibidores de mTOR en la limitación del crecimiento de quistes no se tradujo en mejoría de la función renal en estudios recientes, lo que ha reducido el interés por su aplicabilidad clínica.

Pacientes con poliquistosis renal viven con razonable comodidad y con uremia que avanza con lentitud. La hemodiálisis y el trasplante renal extienden la vida de esas personas. La nefrectomía está indicada sólo en casos con infecciones recurrentes, hemorragia recurrente grave o riñones demasiado hipertrofiados que causan síntomas compresivos.

Cuadro 33.1. Criterios ecográficos para el diagnóstico de poliquistosis renal autosómica dominante.

Edad (años)	Criterio diagnóstico	Sensibilidad	Especificidad
15 a 29	Tres quistes unilaterales o bilaterales	82	100
30 a 39	Tres quistes unilaterales o bilaterales	96	100
40 a 59	Dos quistes en cada riñón	90	100
Más de 60	Cuatro quistes en cada riñón	100	100

Fuente: adaptado de: Pei Y, *et al.* Unified criteria for ultrasonographic diagnostic of ADPKD. J Am Soc Nefrol, 2009;20(1):205-12.

B. Enfermedad quística de la médula renal

1. Enfermedad quística medular. Se trata de una enfermedad familiar que puede volverse sintomática durante la adolescencia. La anemia suele ser la manifestación inicial, pero azoemia, acidosis e hiperfosfatemia pronto se vuelven evidentes. Los datos de orina no son notorios, aunque suele haber incapacidad para concentrarla y a menudo se observa desecho renal de sal. Muchos quistes pequeños están dispersos por toda la médula renal. El trasplante renal está indicado para los criterios usuales.

2. Poliquistosis medular. Este padecimiento es asintomático y se descubre por el aspecto característico de ectasia tubular en la urografía. El agrandamiento de papilas y cálices dentro de las pirámides se observa con el uso de medio de contraste en la urografía intravenosa. A menudo, muchos cálculos pequeños se alojan en los quistes, y la infección puede resultar problemática. La esperanza de vida no se ve afectada y sólo se requiere tratamiento para los cálculos ureterales o la infección.

ANOMALÍAS DEL TÚBULO PROXIMAL

Defectos de la reabsorción de aminoácidos

A. Cistinuria congénita

La excreción aumentada de cistina produce la formación de cálculos de esta sustancia en las vías urinarias. Ornitina, arginina y lisina también se excretan en cantidades anormales. Además, hay defecto en la absorción de los aminoácidos en el yeyuno. Los cálculos no opacos deben examinarse por medios químicos, para proporcionar un diagnóstico específico.

Los objetivos del tratamiento son la ingesta abundante de líquidos y el mantenimiento del pH de la orina sobre 7 al administrar bicarbonato de sodio y citrato de sodio, además de acetazolamida antes de que el paciente vaya a dormir, para asegurar orina nocturna alcalina. En casos refractarios, una dieta baja en metionina (precursor de la cistina) puede ser necesaria. En algunos casos, se ha encontrado que la penicilamina resulta útil.

B. Aminoaciduria

Muchos aminoácidos se absorben de manera deficiente, lo que produce pérdidas inusuales. Los problemas de crecimiento y la presencia de otros déficit tubulares sugieren el diagnóstico. No existe tratamiento.

C. Degeneración hepatolenticular (enfermedad de Wilson)

En esta enfermedad congénita familiar, aminoaciduria y acidosis tubular renal (RTA) están relacionadas con cirrosis hepática y manifestaciones neurológicas. Hepatomegalia, evidencia de disfunción hepática, espasticidad, atetosis, perturbaciones emocionales y anillos de Kayser-Fleischer alrededor de la córnea constituyen un síndrome único. Hay reducción en la síntesis de ceruloplasmina, con déficit de ceruloplasmina plasmática y aumento en el cobre libre que puede ser específico de la etiología.

La penicilamina se administra para quelar y retirar el exceso de cobre. Puede usarse edatamil (EDTA) para retirar ese elemento.

D. Defectos múltiples de la función tubular (síndrome de Toni-Fanconi-Debré)

Aminoaciduria, fosfaturia, glucosuria y un grado variable de RTA caracterizan este síndrome. La osteomalacia es una característica clínica prominente; otras manifestaciones clínicas y de laboratorio se relacionan con defectos tubulares específicos que ya se describieron.

El tratamiento consiste en el reemplazo de déficit de cationes (sobre todo, potasio), corrección de acidosis con bicarbonato o citrato, reemplazo de la pérdida de fosfato con solución de fosfato isoiónico neutral (sales de monosodio y disodio) y aseguramiento de una ingesta abundante de calcio. La vitamina D es útil, pero la dosis debe controlarse al vigilar las concentraciones séricas de calcio y fosfato.

E. Defectos de la reabsorción de fósforo y calcio

Varios trastornos esporádicos, de transmisión genética y adquiridos, se agrupan bajo esta categoría y están caracterizados por hipofosfatemia persistente por fosfaturia excesiva y un trastorno óseo metabólico relacionado, raquitismo en la infancia y osteomalacia en la edad adulta. La respuesta al tratamiento con vitamina D (1,25-dihidroxicolecalciferol, el análogo activo de la vitamina D) es variable.

F. Defectos de absorción de la glucosa (glucosuria renal)

La glucosuria renal surge por capacidad reducida y anormal para reabsorber glucosa, y está presente cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales. No hay cetosis. La respuesta de tolerancia a la glucosa es normal. No hay tratamiento para la glucosuria renal; sólo se puede tranquilizar al paciente.

G. Defectos en la reabsorción del bicarbonato

La RTA proximal, tipo II, se debe a un reclamo reducido de bicarbonato en el túbulo proximal, con la pérdida resultante de bicarbonato en la orina y menor concentración de bicarbonato en el líquido extracelular. Hay mayor pérdida de K^+ en la orina y recuperación de Cl^- en lugar de HCO_3. Por tanto, la acidosis está relacionada con hipopotasemia e hipercloremia. El transporte de glucosa, aminoácidos, fosfato y urato también puede ser deficiente (síndrome de Fanconi).

ANOMALÍAS DEL TÚBULO DISTAL

▶ Defectos de secreción de iones hidrógeno y reabsorción de bicarbonato (acidosis de túbulos renales clásica, tipo I)

Los problemas para secretar iones hidrógeno y formar iones amonio producen pérdida de la “base fijada”, sodio, potasio y calcio. También hay un índice elevado de excreción de fosfato. Vómito, crecimiento deficiente y síntomas y signos de acidosis metabólica crónica se ven acompañados por debilidad a causa de déficit de potasio y alteraciones óseas por osteomalacia. La nefrocalcinosis con calcificación en las partes medulares del riñón se presenta en casi la mitad de los casos. La orina es alcalina y contiene cantidades mayores de lo normal de sodio, potasio, calcio y fosfato. Se observa desequilibrio entre aniones urinarios ($U.Na^+ + U.K^+ - U.Cl^-$) (bajo), lo que se relaciona con la menor producción de NH_4^+. Esta anomalía distingue a este trastorno de la RTA de tipo II y de la acidosis metabólica vista en la diarrea. Los datos de la química sanguínea son de acidosis metabólica con bajo potasio en suero.

El tratamiento consiste en resolver los déficit y aumentar la ingesta de sodio, potasio, calcio y fósforo. El sodio y el potasio deben darse como bicarbonato o citrato. Tal vez se necesite vitamina D adicional.

▶ Exceso de secreción de potasio (síndrome de “desperdicio” de potasio)

La excesiva secreción renal o pérdida de potasio puede ocurrir en cuatro situaciones: 1) insuficiencia renal moderada y secreción reducida de H^+; 2) RTA (proximal y distal); 3) hiperaldosteronismo e hiperadrenocorticismo, y 4) secreción tubular de potasio, de causa desconocida. La hipopotasemia indica que el déficit es fuerte. Debilidad muscular, poliuria y orina diluida son signos atribuibles a hipopotasemia. El tratamiento consiste en la corrección de la enfermedad primaria y la administración de potasio suplementario.

▶ Secreción reducida de potasio

Se observa en trastornos en que la aldosterona extrarrenal es reducida o cuando hay producción intrarrenal de renina (e hipoaldosteronismo secundario). A este último trastorno se le denomina RTA, tipo IV, y está relacionado con los problemas para la secreción de H^+ y K^+ en el túbulo distal. La nefritis intersticial inducida por fármacos, la gota y la diabetes son circunstancias clínicas que pueden producir RTA de tipo IV, con la hiperpotasemia y acidosis metabólica leve resultantes. El tratamiento consiste en promover la caliuresis (con diuréticos de asa) al prescribir resinas gastrointestinales que se fijan a potasio, o al proporcionar al paciente el mineralocorticoide acetato de fludrocortisona.

Defectos de la absorción de agua (diabetes insípida renal)

La diabetes insípida nefrogénica ocurre con más frecuencia en hombres que en mujeres. La falta de respuesta a la vasopresina (hormona antidiurética) es la clave para distinguirla de la diabetes insípida central (hipofisaria).

Además de que es refractario a la vasopresina por causas congénitas, la uropatía obstructiva, el litio, el metoxiflurano y la demeclociclina también pueden hacer que el túbulo sea refractario a la vasopresina.

Los síntomas se relacionan con la incapacidad de reabsorber agua, con poliuria y polidipsia resultantes. El volumen de orina se acerca a 12 L/d y la osmolalidad y la gravedad específica son bajas.

El tratamiento consiste, sobre todo, en la ingesta adecuada de agua. La clorotiazida puede aminorar la poliuria. Se desconoce el mecanismo de acción, pero es probable que el fármaco actúe al aumentar la reabsorción isoosmótica en el segmento proximal del túbulo.

ANOMALÍAS NO ESPECIFICADAS DEL TÚBULO RENAL

En la hipercalciuria idiopática, la menor reabsorción de calcio predispone a la formación de cálculos renales. El calcio y el fósforo en suero son normales, la excreción de calcio en la orina es alta; la excreción de fósforo en la orina es baja. Es posible que haya hematuria microscópica. Para el tratamiento de cálculos urinarios que contienen calcio, consúltese el capítulo 17 (“Urolitiasis”).

BIBLIOGRAFÍA

Adler S: Diabetic nephropathy: Linking histology, cell biology, and genetics. Kidney Int 2004; 66:2095.

Alric L *et al.*: Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. Am J Kidney Dis 2004; 43:617.

Appel GB *et al.*: Membranoproliferative glomerulonephritis Type II (dense deposit disease): An update. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1392.

Barratt J, Feehally J: IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2005; 16:2088.

Braden GL *et al.*: Tubulointerstitial diseases. Am J Kidney Dis 2005; 46:560.

Buhaescu I *et al.*: Systemic vasculitis: Still a challenging disease. Am J Kidney Dis 2005; 46:173.

Chesney R: The changing face of childhood nephrotic syndrome. Kidney Int 2004; 66:1294.

Couser WG (guest editor): Frontiers in nephrology: Membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2005; 16:1184.

Flanc RS *et al.*: Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis 2004; 43:197.

Ginzler EM *et al.*: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med 2005; 353:2219.

Grantham JJ: Advancement in the understanding of polycystic kidney disease: A system approach. Kidney Int 2003; 64:1154.

Heering P *et al.*: Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis 2004; 43:10.

Hruska KA: Treatment of chronic tubulointerstitial disease: A new concept. Kidney Int 2002; 61:1911.

Imaging the kidney—Radiologic imaging 2006. (Excerpts) Nephron Clin Pract 2006; 103:c19.

Izzedine H *et al.*: Oculorenal manifestations in systemic autoimmune diseases. Am J Kidney Dis 2004; 43:209.

Javaid B, Quigg RJ: Treatment of glomerulonephritis: Will we ever have options other than steroids and cytotoxics? Kidney Int 2005; 67:1692.

Nair R, Walker PD: Is IgA nephropathy the commonest primary glomerulopathy among young adults in the USA? Kidney Int 2006; 69:1455.

Noris M, Remuzzi G: Hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2005; 16:1035.

Perna A *et al.*: Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: A systematic review. Am J Kidney Dis 2004; 44: 385.

Pettitt DJ *et al.*: Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1990; 33(7):438-443.

Ponticelli C *et al.*: A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 1998; 9(3):444-450.

Rosner MH, Bolton WK: Renal function testing. Am J Kidney Dis 2006; 47:174.

Rossert J: Drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int 2001; 60:804.

Tenenhouse HS, Murer H: Disorders of renal tubular phosphate transport. J Am Soc Nephrol 2003; 14:240.

Troyanov S *et al.*: Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: A new perspective. Kidney Int 2006; 69:1641.

Wilmer WA *et al.*: Management of glomerular proteinuria: A commentary. J Am Soc Nephrol 2003; 14:3217.

34

Lesión renal aguda y oliguria

Brian K. Lee, MD; Flavio G. Vincenti, MD

De manera literal, oliguria significa volumen “reducido” de orina (menos de la necesaria para eliminar los solutos endógenos que son los productos finales del metabolismo). Si un paciente concentra orina de manera normal mientras consume una dieta occidental regular, tendrá oliguria si expulsa volúmenes de orina < 400 ml/día, o casi 6 ml/kg de peso corporal. Si su concentración renal está alterada y sólo puede alcanzar la gravedad específica de 1.010, esa persona presentará oliguria con volúmenes de orina < 1 000 a 1 500 ml/día.

En un intento por estandarizar el diagnóstico de insuficiencia renal aguda, se acuñó la nueva terminología de lesión renal aguda (AKI). Se han ideado nuevos sistemas de estadificación para comparar la gravedad del daño sostenido entre diferentes grupos de estudio y para pronóstico.

La AKI es un trastorno en que la filtración glomerular se reduce de manera abrupta, causando la súbita retención de metabolitos endógenos y exógenos (urea, potasio, fosfato, sulfato, creatinina, fármacos administrados) que suelen depurarse en los riñones. El volumen de orina suele ser bajo (< 400 ml/día). Si los mecanismos de concentración renal están alterados, el volumen de orina diario puede ser normal o alto (*insuficiencia renal de producción elevada o no oligúrica*). En casos extremos, ocurre anuria (la producción de orina cesa por completo) en la lesión renal aguda.

Las causas de AKI aparecen en el cuadro 34.1. Por lo general, las causas prerrenales son reversibles si se les trata de inmediato, pero la demora en el tratamiento puede permitir que el problema progrese a insuficiencia renal intrínseca fija (p. ej., necrosis tubular aguda). Las otras causas de AKI se clasifican sobre la base de su intervención en lesiones vasculares, trastornos intrarrenales o posrenales.

LESIÓN RENAL PRERRENAL

El término *prerrenal* denota perfusión renal inadecuada o circulación arterial efectiva reducida. La causa más común de esta forma de AKI es la deshidratación provocada por pérdidas de líquido renal o extrarrenal a causa de diarrea, vómito, uso excesivo de diuréticos, etc. Las causas menos comunes son choque séptico, “tercer espacio” con depósito de líquido extravascular (como pancreatitis), y uso excesivo de antihipertensivos. La insuficiencia cardiaca con gasto cardiaco reducido también puede disminuir el flujo eficaz de sangre renal. La evaluación clínica cuidadosa puede identificar el trastorno primario responsable del estado prerrenal, pero muchas veces pueden coexistir varios trastornos. En el entorno hospitalario, estas anormalidades circulatorias a menudo son prolongadas, lo que lleva a lesiones más sostenidas (necrosis tubular aguda).

Las reducciones agudas de la filtración glomerular también pueden observarse en personas con cirrosis (síndrome hepatorrenal) o que toman ciclosporina, tacrolimus, antiinflamatorios no esteroides o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Se tiene la idea de que estos trastornos representan trastornos funcionales hemodinámicos intrarrenales significativos. En estas circunstancias clínicas, los datos urinarios pueden imitar la insuficiencia renal prerrenal, pero la evaluación clínica del paciente no muestra los datos extrarrenales vistos en trastornos prerrenales comunes, como se observa en la siguiente sección. Las mejorías en la filtración glomerular suelen observarse después de la descontinuación del fármaco o, en casos de síndrome hepatorrenal, con tratamiento de hepatopatía o después de trasplante de hígado.

▶ Datos clínicos

A. Síntomas y signos

Excepto por casos raros relacionados con insuficiencia cardiaca o de la “bomba”, los pacientes suelen quejarse de sed o mareo en la postura erguida (mareo ortostático). Puede haber antecedentes de pérdida excesiva de líquido. Las pérdidas de peso reflejan el grado de deshidratación. La exploración física a menudo revela signo del pliegue, venas cervicales colapsadas y, lo que es más importante, cambios ortostáticos o posturales excesivos en la presión arterial (definida como una caída sistólica > 20 o una diastólica > 10 mmHg) y el pulso.

B. Datos de laboratorio

1. Orina. El volumen suele ser bajo. Para la evaluación exacta puede requerirse sondaje vesical seguido de mediciones de excreción cada hora (lo que también descarta obstrucción de las vías urinarias inferiores; consúltese el análisis que se presenta más adelante). En esta forma de insuficiencia renal que parece aguda también se observan elevaciones de

Cuadro 34.1. Causas de lesión renal aguda.

I. Prerrenales
1. Deshidratación
2. Colapso vascular por septicemia, tratamiento con fármacos antihipertensivos, "tercer espacio"
3. Gasto cardiaco reducido

II. Funcionales; hemodinámicas
1. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
2. Fármacos antiinflamatorios no esteroides
3. Ciclosporina; tacrolimus (inhibidores de la calcineurina)
4. Síndrome hepatorrenal

III. Vasculares
1. Ateroembolia
2. Disección de aneurismas arteriales
3. Hipertensión maligna

IV. Parenquimatosas (intrarrenales)
1. Específicas
    - *a*) Glomerulonefritis
    - *b*) Nefritis intersticial
    - *c*) Toxina, inducida por tintas
    - *d*) Síndrome urémico hemolítico
2. No específicas
    - *a*) Necrosis tubular aguda
    - *b*) Necrosis cortical aguda

V. Posrenales
1. Cálculos en pacientes con un solo riñón
2. Obstrucción ureteral bilateral
3. Obstrucción de la salida
4. Fuga, postraumáticas

la gravedad específica de la orina (> 1.025) y la osmolalidad de la orina (> 600 mosm/kg). Los análisis de orina rutinarios suelen mostrar sedimento blando. Sin embargo, a medida que el trastorno progresa a necrosis tubular aguda, puede ser evidente la descamación de las células tubulares y la presencia de cilindros de color café lodoso.

2. Químicas de orina y sangre. La relación de nitrógeno ureico a creatinina, que por lo general es de 10:1, suele aumentar con la insuficiencia renal prerrenal. Otros datos se incluyen en el cuadro 34.2. Dado que el manitol, las tintas de radiocontraste y los diuréticos afectan la aportación y el manejo tubular de urea, sodio y creatinina, los análisis químicos de orina y sangre realizados después de que se han administrado fármacos pueden resultar erróneos.

3. Presión venosa central. Una lectura baja indica hipovolemia. Si la principal causa de insuficiencia cardiaca grave es insuficiencia renal prerrenal (en raras ocasiones es la única causa), resultan evidentes el gasto cardiaco reducido y la presión venosa central elevada.

4. Provocación con líquidos. El aumento en la excreción de orina como respuesta a una provocación de líquidos administrada con todo cuidado es diagnóstico y terapéutico en casos de insuficiencia renal prerrenal. La administración intravenosa rápida de 300 a 500 ml de solución salina fisiológica es el tratamiento inicial común. La excreción de orina se mide de una a tres horas después. Un aumento en el volumen de orina > 50 ml/h se considera una respuesta favorable que respalda la infusión intravenosa continuada. Si tal volumen no aumenta, el médico debe revisar con cuidado los resultados de los análisis de química sanguínea y urinaria, reevaluar el estado de líquidos del paciente y repetir la exploración física para determinar si vale la pena una prueba adicional de provocación con líquidos (con o sin furosemida).

▶ Tratamiento

En estados de deshidratación, las pérdidas de líquidos deben corregirse con rapidez para tratar la oliguria. El manejo inadecuado de líquidos puede causar deterioro hidrodinámico renal y, con el tiempo, isquemia tubular renal (con necrosis tubular aguda fija; consúltese el análisis que se presenta más adelante). Si la oliguria y la hipotensión persisten en un paciente bien hidratado, los fármacos vasopresores están indicados como un esfuerzo por corregir la hipotensión relacionada con septicemia o choque cardiogénico. Los fármacos presores que restauran la presión arterial sistémica mientras mantienen el flujo de sangre y la función renal son los más útiles. Sin embargo, no se han comprobado los beneficios que solían presumirse con la dopamina en dosificación renal (1 a 5 μg/kg/min). Un fármaco más promisorio podría ser el fenoldopam, un agonista directo del receptor A-1 de la dopamina. Sin embargo, esta sustancia tiene que probarse de manera más rigurosa en un ensayo aleatorizado antes de que pueda recomendarse de manera más amplia. La descontinuación de los antihipertensivos y diuréticos puede, por sí sola, curar la lesión renal aguda evidente causada por trastornos prerrenales.

INSUFICIENCIA RENAL VASCULAR

Las causas comunes de lesión renal aguda por enfermedad vascular son enfermedad ateroembólica, disección de aneurismas arteriales e hipertensión maligna. La enfermedad ateroembólica es rara antes de los 60 años de edad y entre los factores que la precipitan se encuentran procedimientos vasculares, estudios angiográficos y administración de heparina anticoagulante. La disección de aneurismas arteriales y la hipertensión maligna suelen ser evidentes en el aspecto clínico.

La evaluación rápida de la irrigación de sangre arterial a los riñones requiere arteriografía u otros estudios de flujo sanguíneo sin contraste (p. ej., resonancia magnética nuclear o ecografía Doppler). La causa de hipertensión maligna puede identificarse en la exploración física (como esclerodermia). El tratamiento primario del proceso vascular es necesario para modificar el curso de estas formas de lesión renal aguda.

CAUSAS INTRARRENALES

Las enfermedades en esta categoría pueden dividirse en procesos parenquimatosos específicos y no específicos.

1. Estados de enfermedad intrarrenal específica. Las causas más comunes de lesión renal aguda intrarrenal son glomerulonefritis aguda o de progresión rápida, nefritis intersticial aguda, nefropatías tóxicas y síndrome urémico hemolítico.

Datos clínicos

A. Síntomas y signos

Por lo general, los antecedentes muestran algún dato sobresaliente, como amigdalitis o infección de las vías respiratorias superiores, enfermedad diarreica, uso de antibióticos o uso intravenoso de fármacos (a menudo drogas ilícitas). Suele percibirse dolor bilateral en la fosa renal, en ocasiones intenso. Puede haber hematuria macroscópica. Es poco común que la pielonefritis ocurra como lesión renal aguda, a menos que haya septicemia relacionada, obstrucción o afectación de un solo riñón. Entre las enfermedades sistémicas en que se presenta lesión renal aguda se incluyen púrpura de Henoch-Schönlein, lupus eritematoso sistémico y esclerodermia. La infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) puede presentarse con lesión renal aguda a partir de nefropatía relacionada con HIV.

B. Datos de laboratorio

I. Orina. El análisis muestra sedimentos con actividad variable: muchos eritrocitos o leucocitos y varios tipos de cilindros celulares y granulares. El microscopio de contraste de fase suele revelar eritrocitos dismórficos. En la nefritis intersticial alérgica, pueden observarse eosinófilos. La concentración de sodio puede ir de 10 a 40 meq/L.

II. Análisis de sangre. Los componentes de complemento de suero suelen reducirse (por la activación y el consumo). En unos cuantos trastornos pueden identificarse complejos inmunitarios circulatorios. Los análisis serológicos pueden mostrar enfermedades sistémicas como lupus eritematoso (p. ej., anticuerpo antineutrófilo, anticuerpos antiDNA de doble hélice, anticuerpos antiSmith). La trombocitopenia y la estructura morfológica de los eritrocitos se muestran en tinciones de sangre periférica en el síndrome urémico hemolítico. La glomerulonefritis de progresión rápida puede evaluarse con pruebas de ANCA (anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos) y titulaciones antiGBM (anticuerpos antiglomerulares de la membrana basal).

III. Biopsia renal. La exploración al microscopio de luz también muestra cambios característicos de la glomerulonefritis (p. ej., medialunas en la cápsula de Bowman; véase la figura 34.1), nefritis intersticial aguda o trombos capilares glomerulares (en el síndrome urémico hemolítico). La microscopia por inmunofluorescencia que muestra depósitos inmunitarios ayuda al diagnóstico de glomerulonefritis de progresión rápida. Los depósitos inmunitarios pueden dividirse más adelante en subendoteliales (nefritis por lupus), subepiteliales (glomerulonefritis posinfecciosa) o mesangiales (nefropatía por IgA).

C. Datos radiográficos

Los estudios con tinción deben evitarse, por el riesgo de lesión renal inducida por contraste. Por esto, la ecografía es preferible para descartar obstrucción.

Glomerulonefritis de progresión rápida

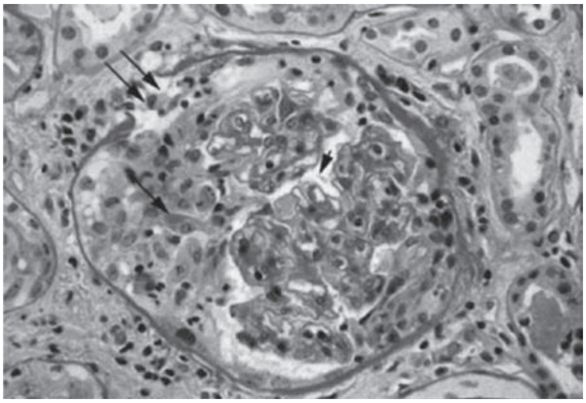


Figura 34.1. Micrografía de luz de campo amplio que muestra una medialuna hipercelular con fibrina, que presenta aspecto rojo brillante (*flecha larga*). Obsérvese la lesión inflamatoria considerable que ha llevado a la fragmentación del penacho glomerular (*flecha corta*) y a la creación de una hendidura en la cápsula (*doble flecha*). (Cortesía de Helmut Rennke, MD.)

Tratamiento

Se dirige a eliminar las lesiones constituyentes, como erradicación de infección, eliminación de antígenos, retiro de materiales tóxicos y fármacos, supresión de mecanismos autoinmunitarios, eliminación de anticuerpos autoinmunitarios o reducción en respuestas inflamatorias del efector. La inmunoterapia puede incluir fármacos (corticoesteroides) o el uso temporal de plasmaféresis. Tal vez se deba iniciar diálisis de soporte (consúltese el siguiente análisis).

2. Estados intrarrenales no específicos. Causas intrarrenales no específicas de lesión renal son necrosis tubular y cortical agudas. La última está relacionada con coagulación intravascular intrarrenal y tiene peor pronóstico que la primera. Estas formas de lesión renal aguda suelen ocurrir en entornos de hospital. Suelen estar presentes varios trastornos mórbidos que llevan a perturbaciones sépticas tipo síndrome.

Se cree que los cambios degenerativos de los túbulos distales (nefrosis de la nefrona inferior) se deben a isquemia. Con la diálisis, la mayoría de estos pacientes se recuperan (a menudo por completo), siempre y cuando no ocurran coagulación intravascular intrarrenal y necrosis cortical.

Los pacientes de edad avanzada que son propensos a tener esta forma de lesión renal aguda oligúrica la desarrollan después de episodios de hipertensión. Al parecer, la exposición a algunos fármacos (p. ej., antiinflamatorios no esteroides) puede aumentar el riesgo de necrosis tubular aguda. Aunque puede desarrollarse la imagen clásica de nefrosis de la nefrona inferior, se observa una lesión renal aguda no específica similar en algunos casos de intoxicación con mercurio (sobre todo cloruro de mercurio) y después de exposición a radiocontraste, sobre todo en personas con afectación renal preexistente, diabetes o mieloma.

Datos clínicos

A. Síntomas y signos

Por lo general, la imagen clínica es la del estado clínico relacionado. La deshidratación y el choque pueden existir al mismo tiempo, pero la excreción de orina y la lesión renal aguda no logran mejorar después de la administración de líquidos intravenosos, en contraste con pacientes que tienen insuficiencia renal prerrenal (consúltese el análisis anterior). Por otra parte, puede haber signos de retención excesiva de líquidos en sujetos con lesión renal aguda después de exposición a radiocontraste. Síntomas de uremia *per se* (p. ej., estado mental alterado o síntomas gastrointestinales) son inusuales en la lesión renal aguda (en contraste con la nefropatía crónica).

B. Datos de laboratorio (cuadro 34.2)

I. Orina. La gravedad específica suele ser baja o fija en el rango de 1.005 a 1.015. La osmolalidad de la orina también es baja (< 450 mosm/kg y relación osmolal U/P < 1.5:1). A menudo, en el análisis de orina se encuentran células tubulares y cilindros granulares; la orina puede ser de color café lodoso. Si la orina es positiva a heme, pero no se ven eritrocitos bajo el microscopio, debe haber preocupación por la presencia de nefropatía pigmentaria (mioglobinuria o hemoglobinuria). Existen pruebas para distinguir el pigmento de mioglobina.

II. Presión venosa central. Suele ser normal o un poco elevada.

Cuadro 34.2. Comparación entre azoemia intrínseca y prerrenal.

	Intrínseca	Prerrenal
Osmolalidad en orina (mosm/L)	< 350	> 500
Urea en orina/plasma	< 3	> 8
Creatinina en orina/plasma	< 20	> 40
Na en orina (meq/L)	> 40	< 20
$FE_{Na} = \frac{U/P_{Na}}{U/P_{cr}} \times 100$	> 1	< 1
$FE_{urea} = \frac{U/P_{urea}}{U/P_{cr}}$	> 50	< 35
$FE_{ácido\ úrico} = \frac{U/P_{ácido\ úrico}}{U/P_{cr}}$	> 15	< 7

De: Miller TR, *et al*. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: A prospective study. Ann Intern Med, 1978;89:47; y Safirstein RL. Pathophysiology of acute renal failure. En: Greenburg A, Cheung AK, Coffman TM, *et al* (ed.). Primer on Kidney Diseases, 4a. ed. National Kidney Foundation. Elsevier Saunders, 2005:280-92.

III. Provocación con líquidos. No hay aumento en el volumen de orina después de la administración intravenosa de manitol o solución salina fisiológica. En ocasiones, después del uso de furosemida o "dosis renales" de dopamina (1 a 5 μg/kg/min), una excreción baja de orina se convierte en una fija elevada. Aunque, por tradición, se ha pensado que convertir pacientes con AKI oligúrica a estados no oligúricos por los medios anteriores se traduce en un mejor pronóstico, al parecer esto no se basa en evidencia alguna. En realidad, estudios recientes sugieren peores resultados en quienes recibieron diuréticos de asa en medio de AKI.

Tratamiento

Si no hay respuesta a la provocación con líquidos o manitol inicial, el volumen del líquido administrado debe acortarse de acuerdo con las pérdidas observadas. Es necesario evaluar la creatinina en suero, el nitrógeno ureico en sangre y las concentraciones de electrolitos, para evaluar la posible necesidad de diálisis. Con la regulación correcta del volumen de líquido administrado, debe controlarse la ingesta nutricional para proporcionar un contenido calórico de 30 a 35 kcal/kg, con el propósito de corregir o reducir la gravedad del estado catabólico que acompaña a la necrosis tubular aguda.

El potasio en suero debe vigilarse de cerca, para asegurar el reconocimiento temprano de la hiperpotasemia. Este trastorno puede tratarse con: 1) administración de bicarbonato de sodio intravenoso; 2) sulfato sódico de poliestireno (Kayexalate®, 25 a 50 g) con sorbitol por vía oral (se prefieren menos las preparaciones en enema, por el riesgo de isquemia intestinal); 3) glucosa intravenosa e insulina, y 4) preparaciones intravenosas de calcio para prevenir la irritabilidad cardiaca (por lo general, administradas con cambios electrocardiográficos, como ondas T en pico o ensanchamiento de los complejos QRS).

Entre las estrategias para prevenir el desarrollo de nefropatía inducida por contraste se incluyen la administración de infusiones de solución salina normal y bicarbonato de sodio, *N*-acetilcisteína y hemodiálisis e hemodiafiltración preferentes. Sin embargo, ninguno ha mostrado de manera definitiva en ensayos aleatorizados que confiera efectos protectores, con excepción, tal vez, de la expansión de volumen. El uso de tinta de contraste de baja osmolaridad se ha adoptado como un estándar, aunque no se han mostrado beneficios adicionales con material de contraste isoosmolar (iodixanol).

Debe usarse la diálisis o la hemodiálisis peritoneal, si es necesario, para evitar o corregir uremia, hiperpotasemia o sobrecarga de líquidos. La hemodiálisis en pacientes con AKI puede ser intermitente o continua (con técnicas de hemofiltración arteriovenosa o venovenosa). El acceso vascular se obtiene mediante sondas percutáneas. En muchos casos con inestabilidad hemodinámica, las técnicas de diálisis continua permiten el tratamiento más fácil en unidades de cuidado intensivo.

Sigue sin haber consenso sobre cuál es la mejor modalidad del tratamiento de reemplazo renal entre los pacientes con AKI. La hemofiltración, hemodiálisis o hemodiafiltración continua venosa no confieren una supervivencia más favorable o beneficios de recuperación renal, en comparación con formas intermitentes de diálisis. Reportes iniciales de prescripciones de diálisis intensivas (seis días por semana, en comparación con diálisis cada tercer día) que muestran supervivencia superiores no están apoyados por evidencia más reciente. Sin embargo, ha surgido la necesidad de atender de forma meticulosa la dosis de diálisis administrada en cada sesión y minimizar las interrupciones en el tratamiento con diálisis debido a acceso vascular deficiente.

▶ Pronóstico

La mayoría de los casos son reversibles en siete a 14 días. Puede observarse daño residual renal, sobre todo en personas de edad avanzada.

AKI POSRENAL

Los trastornos listados en el cuadro 34.1 implican la necesidad primaria de diagnóstico urológico e intervenciones terapéuticas. Después de cirugía abdominal inferior, debe pensarse en obstrucción uretral o ureteral como causa de AKI. Las causas de obstrucción ureteral bilateral son: 1) afectación neoplásica peritoneal o retroperitoneal, con masas o ganglios; 2) fibrosis retroperitoneal; 3) cálculos renales, y 4) interrupción posquirúrgica o traumática. Con un solo riñón, los cálculos ureterales pueden producir obstrucción total de las vías urinarias y lesión renal aguda. La obstrucción del cuello uretral o vesical es una causa frecuente de insuficiencia renal, sobre todo en hombres de edad avanzada (hipertrofia prostática). Los desgarros uretrales postraumáticos se analizan en el capítulo 17.

▶ Datos clínicos

A. Síntomas y signos

A menudo están presentes dolor y sensibilidad a la palpación sobre el ángulo costovertebral. Si ha habido un daño ureteral quirúrgico con extravasación de orina relacionada, es posible que la orina se filtre a través de la lesión. Puede observarse edema por hidratación excesiva. A menudo, hay íleo con distensión abdominal y vómito relacionados.

B. Datos de laboratorio

Por lo general, el análisis de orina no resulta útil. Un volumen grande de orina obtenido por sondaje puede ser diagnóstico y terapéutico para obstrucción de las vías inferiores.

C. Datos radiográficos

La gammagrafía renal puede mostrar una fuga de orina o, en casos de obstrucción, retención de los isótopos en la pelvis renal. La exploración ecográfica a menudo revela que el sistema colector superior está dilatado y tiene deformidades características de hidronefrosis.

D. Exploración instrumental

Cistoscopia y sondaje ureteral retrógrado muestran obstrucción ureteral.

▶ Tratamiento

Para conocer un análisis adicional de las lesiones ureterales, consúltese el capítulo 17.

BIBLIOGRAFÍA

Bellomo R *et al.*; Acute Dialysis Quality Initiative Workup: Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004; 8:R204-R212.

Forni LG, Hilton PJ: Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. N Engl J Med 1997; 336:1303.

Fredrich JO *et al.*: Meta-analysis: Low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Ann Intern Med 2005; 142(7):510-524.

Gines P, Arroyo V: Hepatorenal syndrome. J Am Soc Nephrol 1999; 10:1833.

Gonzales DA *et al.*: A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: Unsupervised clustering to resolve heterogeneity. BMC Med 2007; 5:32.

Intensive care nephrology. J Am Soc Nephrol 2001; 12(Suppl 17):S1.

Lassnigg A *et al.*: Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. J Am Soc Nephrol 2000; 11(1): 97-104.

Marik PE *et al.*: Low-dose dopamine does not prevent acute renal failure in patients with septic shock and oliguria. Am J Med 1999; 107:387.

Merten GJ *et al.*: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:2328-2334.

Murphy SW *et al.*: Contrast nephropathy. J Am Soc Nephrol 2000; 11:177.

Nolan CR, Anderson RJ: Hospital-acquired acute renal failure. J Am Soc Nephrol 1998; 9:710.

Palevsky PM *et al.*: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. N Engl J Med 2008; 359:7-20.

Pannu N *et al.*: Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: A systematic review. JAMA 2008; 299:793-805.

Schiffl H *et al.*: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. N Engl J Med 2002; 346:305.

Schor N: Acute renal failure and the sepsis syndrome. Kidney Int 2002; 61:764.

Star RA: Treatment of acute renal failure. Kidney Int 1998; 54:1817.

Tepel M *et al.*: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med 2000; 343:180.

Nefropatía crónica y tratamiento de reemplazo renal

35

Brian K. Lee, MD; Flavio G. Vincenti, MD

REVISIÓN GENERAL

En la nefropatía crónica (CKD), la menor eliminación de ciertos solutos excretados sobre todo por el riñón produce su retención en los líquidos corporales. Los solutos son productos finales del metabolismo endógeno, además de sustancias exógenas (como fármacos). Los indicadores de insuficiencia que se miden con más frecuencia son nitrógeno ureico y creatinina sérica. La depuración renal de creatinina (de acuerdo con lo calculado a partir de una recolección de orina de 24 horas) suele emplearse como medida sustituta de filtración glomerular (GFR).

La insuficiencia renal puede clasificarse como aguda o crónica, dependiendo de la rapidez del inicio y el curso posterior de la azoemia. Un análisis del desarrollo agudo o crónico de la insuficiencia renal es importante en la comprensión de las adaptaciones fisiológicas, los mecanismos de la enfermedad y el tratamiento final. En casos individuales, suele ser difícil determinar la duración de la insuficiencia renal. Pistas como antecedentes de hipertensión o datos radiológicos como riñones pequeños y encogidos tienden a indicar un proceso más crónico. La insuficiencia renal aguda puede progresar a crónica irreversible. Para conocer un análisis de la insuficiencia renal aguda, consúltese el capítulo 33.

La National Kidney Foundation–Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) ha establecido una nueva clasificación. Jerarquiza la CKD en grados variables de GFR reducida, en presencia o ausencia de anormalidades renales estructurales o funcionales (disponible en el sitio Web de la NFK: http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p4_class_g1.htm). Esto puede ser útil en estudios de la progresión de CKD, sobre todo en regímenes medicamentosos variables para reducir la velocidad de deterioro de la GFR.

Hay cuantiosas calculadoras que permiten estimar la GFR de una persona (eGFR) con base en el valor de creatinina. Un ejemplo se encuentra en http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm, de la National Kidney Foundation. Aunque no son perfectos, estos cálculos ayudan a alertar a los pacientes con disfunción renal sutil en vista de los valores de creatinina dentro de los rangos de referencia normales.

La incidencia de nefropatía terminal (ESRD) alcanzó 360 casos por millón en la población en 2006, después de un periodo de relativa estabilidad entre 2001 y 2005. Casi todo este incremento puede explicarse por el aumento en la incidencia de nefropatía diabética en el mismo lapso (figura 35.1). Según datos recopilados en Estados Unidos, los individuos más afectados son las personas de edad avanzada (más de 75 años de edad) y los de raza negra (3.6 veces más casos que en caucásicos; figura 35.2). Es difícil predecir la gravedad y la rapidez de desarrollo de la uremia. El uso de diálisis y trasplantes se está expandiendo con rapidez en todo el mundo. En 2007, más de 340 000 pacientes prevalentes de ESRD en dicho país eran tratados con hemodiálisis, y casi 26 000 lo eran con diálisis peritoneal. Hay casi 158 000 personas con un trasplante de riñón que funciona.

▶ Antecedentes

Son varias las causas de disfunción renal progresiva que llevan a insuficiencia final o terminal. En el siglo XIX, Bright describió a varios pacientes moribundos que padecían edema, hematuria, y proteinuria. Los análisis químicos de suero llamaron la atención por los compuestos nitrogenados retenidos y se estableció una relación entre esto y los datos clínicos de uremia. Aunque el estado patológico de la uremia estaba bien descrito, sólo se logró la supervivencia a largo plazo hasta que estuvieron disponibles la diálisis renal crónica y el trasplante renal, después de 1960 a 1970. En los últimos 50 años se han logrado mejorías significativas en la supervivencia de los pacientes.

▶ Etiología

Diversos trastornos están relacionados con CKD. Pueden ser responsables un proceso renal primario (como glomerulonefritis, pielonefritis, hipoplasia congénita) o uno secundario (consecuencia de un proceso sistémico, como diabetes mellitus o lupus eritematoso). Una vez que se establece una

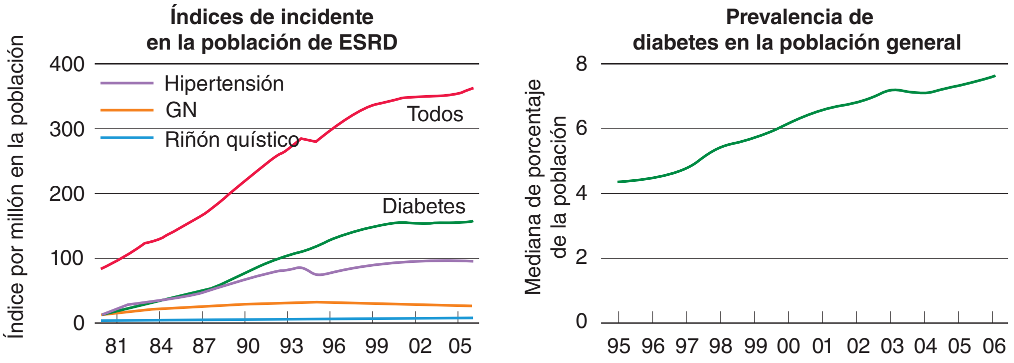


Figura 35.1. Pacientes con ESRD incidental. Índices ajustados para edad, género y raza. Datos sobre la prevalencia de diabetes en la población general obtenidos del CDC's Behavioral Risk Factor Surveillance System, en www.cdc.gov/brfss.

lesión renal, se sabe que la hiperfiltración adaptativa inicial a las unidades de nefronas ilesas produce mayor tensión y lesión al tejido renal restante, lo que lleva en última instancia al deterioro de la función renal y a anormalidades urinarias (como proteinuria). El afectado muestra progresión de una etapa de gravedad de CKD a la siguiente. Las alteraciones fisiológicas superpuestas secundarias a deshidratación, infección, uropatía obstructiva o hipertensión pueden poner a un paciente en situación limítrofe en uremia crónica descompensada.

Datos clínicos

A. Síntomas y signos

Con CKD más débil, tal vez no haya síntomas clínicos. Síntomas como prurito, malestar general, astenia, fallas de memoria, pérdida de la libido, náusea y fatiga fácil son frecuentes y representan quejas no focales en la CKD moderada a grave. Los problemas de crecimiento son una queja primaria en preadolescentes. Síntomas de un tratamiento multisistémico (p. ej., lupus eritematoso sistémico) pueden estar presentes de manera coincidente. La mayoría de las personas con CKD tienen presión arterial elevada secundaria a sobrecarga de volumen o a hiperreninemia. Sin embargo, la presión arterial puede ser normal o baja si los pacientes tienen tendencias marcadas a la pérdida de sal (como en la poliquistosis medular). El pulso y el ritmo respiratorio son rápidos como manifestaciones de anemia y acidosis metabólica. Datos clínicos de hedor urémico, pericarditis, datos neurológicos de asterixis, estado mental alterado y neuropatía periférica sólo están presentes con CKD grave, en etapa V. Los riñones palpables sugieren poliquistosis. La exploración oftalmoscópica puede mostrar retinopatía hipertensiva o diabética. Alteraciones de la córnea y el cristalino se han relacionado con enfermedad metabólica (p. ej., enfermedad de Fabry, cistinosis y nefritis hereditaria de Alport).

B. Antecedentes

En 20% de los casos, hay antecedente familiar de CKD. Puede dilucidarse un informe de antecedentes de episodios de nefritis o de proteinuria. Es importante revisar el uso de fármacos y posible exposición a tóxicos (como plomo).

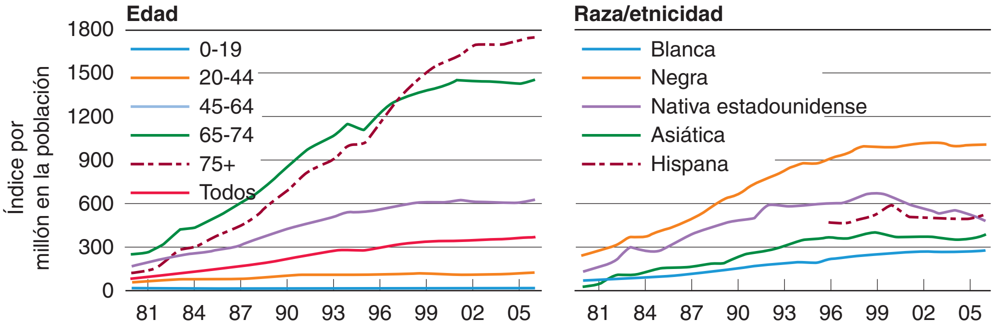


Figura 35.2. Pacientes con ESRD incidental. Índices por edad ajustados para género y raza; índices por raza y etnicidad ajustados por edad y género.

C. Datos de laboratorio

1. Composición de la orina. El volumen de la orina varía dependiendo del tipo de nefropatía. Cantidades normales de pérdida de agua y sal en este líquido pueden relacionarse con formas poliquísticas e intersticiales de la enfermedad. Sin embargo, por lo general los volúmenes de orina son muy reducidos cuando la GFR cae por debajo del 5% normal. Los mecanismos de concentración urinaria (gravedad fija, de bajo valor específico) y acidificación (pH urinario elevado) pueden estar afectados. Pérdidas diarias de sal se vuelven menos reguladas y, si son bajas, el saldo positivo de sodio produce edema. La proteinuria puede ser variable. Los análisis de orina pueden revelar leucocitos mononucleares (leucocituria) y, en ocasiones, amplios cilindros cerosos; pero por lo general el análisis de orina es inespecífico e inactivo.

2. Análisis de sangre. A menudo se observan características de anemia normocítica, normocrómica, la denominada anemia de enfermedad crónica. Con el deterioro de la función renal, se produce deficiencia de hierro. A pesar de cifras normales de plaquetas, los pacientes sufren trombastenia, disfunción caracterizada por tiempos de hemorragia anormales.

Varias anormalidades en electrólitos séricos y el metabolismo de minerales se manifiestan cuando la GFR cae debajo de 30 ml/min (en el caso de hiperparatiroidismo secundario, la disfunción puede empezar con GFR menor a 60 ml/min). La reducción progresiva de almacenes amortiguadores del cuerpo y la incapacidad para excretar ácidos valorables produce acidosis metabólica progresiva, que se caracteriza por bicarbonato sérico reducido e hiperventilación respiratoria compensatoria. La acidosis metabólica de uremia está relacionada con desequilibrio aniónico normal, hipercloremia y normopotasemia. Sin embargo, a medida que progresa la disfunción renal, algunos pacientes pueden desarrollar acidosis por desequilibrio de aniones (aumento de aniones orgánicos). La hiperpotasemia no suele percibirse a menos que la GFR sea menor de 5 ml/min. En personas con nefropatías intersticiales, gotosas o diabéticas, puede desarrollarse acidosis metabólica hiperclorémica con hiperpotasemia (acidosis tubular renal, tipo IV). En estos casos, la acidosis y la hiperpotasemia están fuera de proporción para el grado de insuficiencia renal y se relacionan con reducción en la secreción de renina y aldosterona. En CDK moderada a grave, varios factores producen aumento en el fosfato sérico y disminución en el calcio sérico. Se desarrolla hiperfosfatemia como consecuencia de eliminación reducida de fosfato por parte de los riñones. Además, la actividad de la vitamina D se reduce por la menor conversión de 25-OH vitamina D a la forma activa, 1,25-OH vitamina D en los riñones por parte de la enzima 1α-hidroxilasa. Estas alteraciones llevan a hiperparatiroidismo secundario con cambios óseos de osteomalacia y osteítis fibrosa quística. Las concentraciones de ácido úrico suelen estar elevadas, pero en raras ocasiones llevan a cálculos o gota durante la uremia crónica.

D. Datos radiográficos

No debe someterse de manera rutinaria a individuos con función renal reducida a estudios radiográficos que requieran medios de contraste iodados (nefrotóxicos). Las ecografías renales son útiles para determinar el tamaño de los riñones (por lo general, pequeños) y el grosor cortical (por lo general, grueso) y para localizar tejido para biopsias renales percutáneas. Las radiografías óseas pueden mostrar crecimiento retardado, osteomalacia (raquitismo renal) u osteítis fibrosa (quística). En las radiografías simples puede verse tejido suave o calcificación vascular. Los pacientes con poliquistosis renal tienen riñones de largo variable con quistes evidentes (en ecografías o CT abdominales).

E. Biopsia renal

Es posible que este estudio no revele mucho, excepto fibrosis intersticial inespecífica y glomeruloesclerosis. Puede haber cambios vasculares pronunciados que constan de engrosamiento de la parte media, fragmentación de fibras elásticas y proliferación de la íntima, que puede ser secundaria a hipertensión urémica o provocada por nefroesclerosis arteriolar primaria. Las biopsias percutáneas de riñones encogidos en etapa final pueden verse complicadas por hemorragia (por disfunción plaquetaria urémica; consúltese la sección "Análisis de sangre"). La tendencia hemorrágica puede reducirse una vez que el paciente empieza la diálisis, mediante el uso de desmopresina (que media la liberación de almacenes endoteliales de multímeros de factor VIII: factor de Von Willebrand).

▶ Tratamiento

Estudios recientes indican algún beneficio de los fármacos para reducir la progresión de CKD. Se ha documentado bien el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de bloqueadores del receptor de la angiotensina para reducir la rapidez con que ocurre la declinación renal, sobre todo en la población diabética con proteinuria significativa. Con la adición de los antagonistas de la aldosterona para optimizar el control de la presión arterial, es necesario vigilar de cerca a los pacientes, en busca de posible hiperpotasemia. Deben usarse hipolipidemiantes para reducir el riesgo ya acelerado de enfermedad aterosclerótica en la población con ESRD; además, estos fármacos tienen el potencial de retardar la progresión de la disfunción renal.

En general, el tratamiento debe ser conservador hasta que se vuelva imposible para los pacientes continuar sus estilos de vida acostumbrados. Se recomienda la restricción de proteínas (0.8 a 1.0 g/kg/d), potasio y fósforo en la dieta. Además, el mantenimiento estricto del equilibrio de sodio en la dieta es necesario para que los pacientes no tengan exceso ni déficit de ese elemento. Esto se hace mejor mediante la vigilancia adecuada y frecuente del peso del paciente. El uso de bicarbonato oral (0.5 a 1 meq/kg/d) puede ser útil cuando ocurre acidemia moderada (el objetivo es una concentración de HCO_3 en suero de 23 meq/L o mayor). La anemia puede tratarse con eritropoyetina recombinante administrada por vía subcutánea (el objetivo son concentraciones en hemoglobina entre 11 y 12 g/dl, de acuerdo con las guías de la K/DOQI). La prevención de posible osteodistrofia urémica y de hiperparatiroidismo secundario requiere atención cercana al equilibrio entre calcio y fósforo. Los antiácidos que retienen fosfato y los suplementos de calcio o vitamina D pueden ser necesarios para mantener el equilibrio. El cinacalcet puede reducir de manera directa la secreción de paratirina. Si se presenta hiperparatiroidismo secundario considerable, tal vez se necesite paratiroidectomía subtotal.

A. Diálisis peritoneal crónica

Se usa por elección o cuando las circunstancias (acceso vascular inviable) prohíben la hemodiálisis crónica. Casi 10% de las diálisis se hacen con este tratamiento. Pueden usarse sondas suaves mejoradas para lavados peritoneales repetidos. En comparación con la hemodiálisis, pequeñas moléculas (como creatinina y urea) se eliminan de manera menos eficaz que las grandes, pero puede lograrse un tratamiento excelente. Son posibles el tratamiento intermitente tres veces a la semana (IPPD), la diálisis peritoneal cíclica continua (CCPD) o la diálisis peritoneal ambulatoria crónica (CAPD). Con la última, el paciente realiza 3 a 5 intercambios diarios empleando 1 a 2 litros de dializado en cada intercambio. El dializado contiene concentración elevada de glucosa y la superficie peritoneal sirve como membrana semipermeable. La contaminación bacteriana y la peritonitis se están volviendo menos comunes con las mejoras en la tecnología de conexión. Con el tiempo, muchos pacientes cambian a hemodiálisis por problemas con la membrana peritoneal (como esclerosis peritoneal, adhesiones) o diálisis inadecuada a medida que se deteriora la eliminación renal nativa de solutos.

B. Hemodiálisis crónica

Se realiza de manera extendida con el uso de membrana de diálisis semipermeable. El acceso al sistema vascular se logra mediante fístula arteriovenosa, injertos vasculares (con material autólogo de la vena safena o sintético), o sonda permanente percutánea (colocada mediante cirugía o con radiología de intervención). Casi todas las membranas de diálisis modernas están hechas con materiales biocompatibles (menos reacción sangre-membrana). Los solutos corporales y el exceso de líquidos corporales pueden eliminarse con facilidad mediante el uso de líquidos de dializado de composición química conocida. Las membranas más recientes, de alta eficiencia (alto flujo) sirven para reducir el tiempo de tratamiento de diálisis.

El tratamiento es intermitente (por lo general, 3 a 5 horas, tres veces a la semana). El modelado por computadora, mediante el uso de mediciones de la cinética de la urea, ofrece prescripciones más precisas de hemodiálisis. Los tratamientos pueden aplicarse en un centro especializado, una clínica o en casa. Esta última opción es preferente, porque proporciona mayor flexibilidad de horario y suele ser más confortable y conveniente para el paciente, pero sólo 20% de las personas sometidas a diálisis cumplen los requisitos para este tipo de manejo. Hay interés creciente en esta modalidad, porque da mejor supervivencia y calidad de vida.

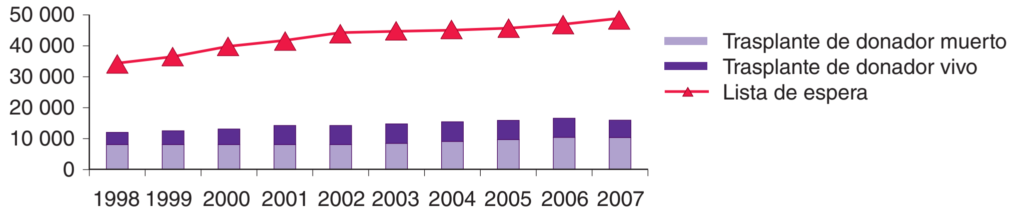
El uso más extendido de las técnicas de diálisis ha permitido mayor movilidad al paciente. Puede proporcionarse tratamiento en vacaciones y viajes de negocios mediante un acuerdo previo. Incluso hay cruceros que proporcionan servicio de diálisis.

Problemas comunes con cualquier tipo de diálisis crónica son infección, síntomas óseos, accidentes técnicos, anemia persistente y trastornos psicológicos. La morbilidad y mortalidad excesivas relacionadas con la aterosclerosis suelen presentarse con tratamiento a largo plazo. Ahora se reconoce que, en ocasiones, pacientes urémicos, a pesar de la diálisis, pueden desarrollar síndrome consuntivo, cardiomiopatía, polineuropatía y amiloidosis secundaria a la diálisis, de modo que el trasplante renal debe hacerse con urgencia. La nefrectomía bilateral de rutina debe evitarse porque aumenta las necesidades de transfusión a pacientes de diálisis. En estos casos, la nefrectomía debe realizarse si hay hipertensión refractaria, reflujo con infección o enfermedad quística con hemorragia y dolor recurrentes. En ocasiones, la persona sometida a diálisis puede adquirir poliquistosis renal. Estos casos requieren vigilancia cercana, por posible desarrollo de adenocarcinoma renal *in situ*.

Los costos anuales de tratamiento van de un promedio de 50 000 dólares por persona que recibe diálisis en casa de 50 000 a 75 000 dólares por paciente tratado en centros de diálisis (donde dicho procedimiento realizado a través de un injerto o una sonda AV lleva a mayores costos), pero gran parte de esto es absorbido, en Estados Unidos, por la legislación HR-1 (Medicare). Si el enfermo no tiene otros problemas sistémicos (como diabetes), el índice de mortalidad es 8 a 10%/año una vez que se instituye el tratamiento de mantenimiento con diálisis. A pesar de estas dificultades médicas, psicológicas, sociales y financieras, la mayoría de los pacientes llevan vidas productivas mientras reciben el tratamiento.

C. Trasplante renal

Después de que se desarrollaron las técnicas de inmunodepresión y correlación genética, el alotrasplante renal se volvió una opción aceptable para la hemodiálisis de mantenimiento. Los mejores resultados a corto plazo de este procedimiento son ahora notorios por el desarrollo de nuevos inmunodepresores. Entre los fármacos postrasplante que se usan en la actualidad se incluyen prednisona, micofenolato mofetilo (y su formulación gastrorresistente), ciclosporina,



▲ **Figura 35.3. Cantidad de trasplantes y tamaño de la lista de espera activa**. Había una gran brecha entre la cantidad de pacientes que esperaba un trasplante y el número de quienes lo recibían. Esta brecha se ensanchó en cada década, lo que significa que los tiempos de espera de la lista para trasplante siguen aumentando. La cantidad de trasplantes de donadores vivos creció hasta 2004, mientras que la de donadores muertos sigue aumentando de manera gradual. Fuente: *2008 OPTN/SRTR Annual Report*, cuadros 1.7, 5.1a.

tacrolimo y sirolimo. Hay varios medicamentos novedosos bajo investigación que inhiben diferentes vías en el mecanismo del alorreconocimiento, incluidos diversos biofármacos inyectables. La gran ventaja del trasplante es el restablecimiento de la fisiología y la química casi normales y constantes del cuerpo. La dieta puede ser menos restrictiva. Entre las desventajas se incluyen supresión de la médula ósea, susceptibilidad a infección, riesgos de oncogénesis e incertidumbre psicológica sobre el futuro del aloinjerto. La mayor parte de las desventajas del trasplante están relacionadas con los medicamentos administrados para contrarrestar el rechazo. Problemas posteriores con el trasplante son enfermedad recurrente en el riñón trasplantado y mayor incidencia de cáncer. Al parecer, la infección genitourinaria es de importancia menor si no ocurren complicaciones urológicas estructurales (como fugas). Sin embargo, la escasez de suministro de órganos sigue afectando a quienes esperan trasplante. En 2007, había más de 70 000 pacientes en la lista de espera para trasplante renal en Estados Unidos, y los índices de muerte anual eran de 65/1 000 pacientes-años de riesgo (figura 35.3).

Los centros de nefrología, con cooperación estrecha entre personal médico y quirúrgico, tratan de usar opciones al tratamiento de diálisis y trasplante de manera integrada.

Para conocer una revisión más detallada, consúltese el capítulo 36.

BIBLIOGRAFÍA

Astor BC *et al.*: Type of vascular access and survival among incident hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2005; 16:1449.

Atkins RC *et al.*: Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. Am J Kidney Dis 2005; 45:281.

Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006: K/DOQI Advisory Panel (Excerpts). Am J Kidney Dis 2006; 48(Suppl 1):1.

Coresh J *et al.*: Chronic kidney disease awareness, prevalence and trends among U.S. adults. J Am Soc Nephrol 2005; 16:180.

Daugas E *et al.*: HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. Kidney Int 2005; 67:393.

El Nahas M: The global challenge of chronic kidney disease. Kidney Int 2005; 68:2918.

Go AS *et al.*: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351:1296.

Hsu CY *et al.*: Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. Arch Int Med 2005; 165:923.

K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification (excerpts). Am J Kidney Dis 2002; 39(Suppl 1):1.

Levey AS *et al.*: A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150:604-612.

Muntner P *et al.*: Association of Serum Intact Parathyroid Hormone with Lower Estimated Glomerular Filtration Rate. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:186-194.

2008 OPTN/SRTR Annual Report 1998-2007. HHS/HRSA/HSB/DOT; UNOS; Arbor Research Collaborative for Health.

Remuzzi G *et al.*: Chronic renal disease: Renoprotection benefits of renin-angiotensin system inhibition. Ann Intern Med 2002; 136:304.

Stewart JH *et al.*: Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2003; 14:197.

U.S. Renal Data Systems: 2008-2009 Annual Data Report. Available at: http://www.usrds.org/adr.htm. Accessed July 6, 2010.

Woods JD *et al.*: Comparison of mortality with home hemodialysis and center hemodialysis: A national study. Kidney Int 1996; 49(5): 1464-1470.

36

Trasplante renal

Stuart M. Flechner, MD, FACS

El primer trasplante de riñón que se realizó con éxito de un donador vivo a su gemelo idéntico se hizo en 1954. Desde entonces, el trasplante de riñón ha pasado de ser un procedimiento experimental a representar el método preferido de tratamiento de reemplazo renal en todo el mundo. Hay tres razones principales para la aceptación mundial del trasplante renal: 1) los receptores disfrutan una prolongación de la supervivencia en comparación con diálisis (Wolfe, *et al.*, 1999); 2) los receptores reportan una mejoría en la calidad de vida (Joseph, *et al.*, 2003), y 3) es menos costoso que la diálisis (USRDS, 2010). A finales de 2010, en Estados Unidos había casi 382 000 pacientes que recibían tratamiento de diálisis, con un índice de incidencia de casi 342 por millón de personas en la población, y más de 165 000 vivían con un riñón trasplantado (USRDS, 2010). En 2010 se realizaron 16 889 trasplantes de riñón en dicho país, 10 622 de donadores cadavéricos y 6 277 de donadores vivos (página Web de UNOS). Sin embargo, más de 88 847 pacientes estaban esperando un riñón, y la brecha entre el número de personas que espera y de órganos disponibles se agranda cada año (Wolfe, *et al.*, 2010). En la actualidad, la supervivencia a 1 y 5 años de injerto de riñón va de 89 a 95% y 66 a 80%, dependiendo del origen del donador (figura 36.1). Las principales razones que llevan a resultados mejorados son inmunodepresión más potente, pero selectiva, mejores técnicas quirúrgicas, tipificación y pruebas cruzadas más sensitivas, y mejor profilaxis y tratamiento de infecciones mórbidas. También hay un consenso creciente de que el trasplante preferente, inmediato, antes de la necesidad de diálisis, es ventajoso, lo que reduce en gran medida la morbilidad y aun la mortalidad (Kasiske, *et al.*, 2002).

SELECCIÓN Y PREPARACIÓN DE RECEPTORES

Los diagnósticos más frecuentes de insuficiencia renal para pacientes en la lista de espera de trasplantes son diabetes, 28% (el que crece con más frecuencia); todos los tipos de glomerulonefritis y esclerosis focal, 25%; nefroesclerosis por hipertensión, 23%; poliquistosis renal, 9%; pielonefritis intersticial, 5%; enfermedades urológicas, 4%; y causas desconocidas, 7% (USRDS, 2010). Niños < 18 de edad con insuficiencia renal a menudo tienen trastornos urológicos congénitos como obstrucción, válvulas, displasia, enfermedad quística, síndrome de abdomen en ciruela pasa, errores innatos del metabolismo (cálculos) o vejigas neurogénicas (NAPRTCS, 2009). Hoy en día, suele trasplantarse a pacientes mayores de 65 a 70 años, un grupo de receptores en rápido crecimiento, porque la edad fisiológica se considera más importante que la cronológica (Flechner, 2002). La mayoría de los pacientes con nefropatía terminal (ESRD) pueden ser candidatos adecuados para trasplante con unas cuantas contraindicaciones absolutas. Esto incluye infecciones activas o cáncer, vasculopatía grave debida a aterosclerosis y enfermedad metabólica que puede recurrir (oxalosis, cistinosis). Sin embargo, todas las decisiones deben individualizarse, y pacientes con una expectativa de vida de menos de 3 a 5 años tal vez deban mantenerse en diálisis. Otros factores como estado psicosocial, entorno y capacidad para seguir un régimen médico complejo también son consideraciones importantes. Antes del trasplante, es importante identificar trastornos corregibles que pueden aumentar la morbilidad y reducir los resultados después del trasplante (Flechner, 2002).

Evaluación de las vías genitourinarias

Es importante que las vías urinarias nativas funcionen de manera apropiada después del trasplante, y resulta esencial una toma exacta de antecedentes urológicos. Posibles receptores sin antecedentes de síntomas urológicos o antes de intervenciones no necesitan una evaluación extensa. La ecografía de las vías superiores y los urocultivos suelen bastar; algunos recomiendan citología de vaciado, una prueba de detección apropiada para la edad de antígeno específico de la próstata (PSA) en hombres. A los pacientes con antecedentes de síntomas urológicos (sobre todo hematuria, infecciones, cálculos e incontinencia), antes de intervenciones, o de vejiga neurogénica debe sometérseles a una evaluación completa, incluida imagenología de las vías superiores y la pelvis renal, una cistografía de micción y estudios cistoscópicos y retrógrados, citología y, si está indicado, un estudio urodinámico. Si se dializa a los pacientes, puede hacerse una tomografía computarizada (CT) de las vías superiores con contraste intravenoso, mientras que las imágenes sin contraste son apropiadas antes de la

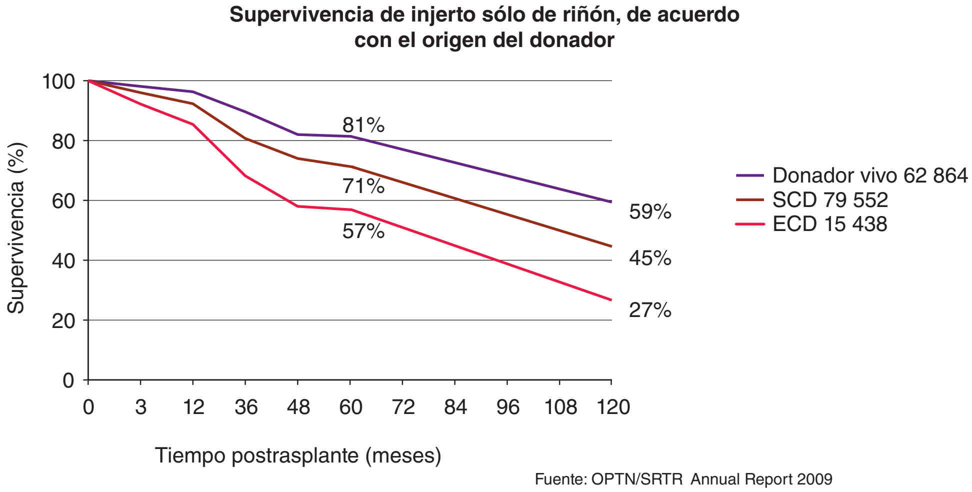


Figura 36.1. UNOS/OPTN a 10 años.

diálisis. Los estudios de resonancia magnética nuclear mejorados con gadolinio siguen contraindicados en pacientes con filtración glomerular (GFR) < 60 cc/min, debido al riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica (Thomsen, 2009).

A. Anomalías de las vías superiores

No suele ser necesaria la extirpación de los riñones nativos, hecha en 10% o menos de los pacientes. Se considera benéfica la expulsión de orina residual y la excreción de potasio, aunque sea pequeña, además de la producción de eritropoyetina y vitamina D_3 a través de los riñones retenidos. Las indicaciones médicas para nefrectomías son raras e incluyen proteinuria pesada (> 10 g/día), hipertensión resistente a tratamiento (4 a 5 fármacos) y hematuria persistente. Riñones con hidronefrosis crónica, reflujo de grado alto, cálculos, abscesos, defectos de llenado, masas resaltadas, quistes complejos o muy grandes, etc., que pueden llevar a infecciones persistentes o albergar posibles cánceres deben extirparse antes del trasplante. Además, los riñones poliquísticos muy grandes tal vez necesiten extirpación para aliviar síntomas o por consideraciones relacionadas con el tamaño. Los posibles receptores con quistes renales adquiridos, que se encuentran en 1/3 a 1/2 de todos los pacientes dializados, necesitan intervención en busca de lesiones con realce por contraste. En la mayor parte de los casos, es posible realizar la nefrectomía o nefroureterectomía mediante laparoscopia, con menor morbilidad (Ghasemian, *et al.*, 2005; Ismail, *et al.*, 2005). Lesiones no eliminadas antes del trasplante necesitan vigilancia después del trasplante.

B. Anomalías de las vías inferiores

Es importante recordar que los pacientes dializados a menudo tienen un volumen menor de orina, lo que lleva a una vejiga de menor capacidad con menor distensibilidad. Estas vejigas recobran la función normal, aun después de 25 años, una vez que se restablece el volumen de orina (Serrano, *et al.*, 1996). Sin embargo, las vejigas de capacidad pequeña que son fibróticas y están cicatrizadas por cirugía previa, radiación, tuberculosis anterior y anomalías congénitas (válvulas uretrales posteriores, meningomielocele, etc.) no se recuperan. En estos casos raros, a menudo en niños, la opción preferida es un aumento de la vejiga con intestino (íleon, estómago, colon o uréter dilatado) o una neovejiga continente para producir un depósito distensible con volumen adecuado (Mendizabal, *et al.*, 2004; Nahas, *et al.*, 2002; Rigamonti, *et al.*, 2005). El aumento de la vejiga no carece de riesgos, porque la producción de moco, la orina residual y la infección a menudo requieren sondaje intermitente posterior. Si no hay vejiga o si está destruida, puede crearse un conducto ileal para trasplante (Hatch, *et al.*, 1993). Es recomendable que se complete la cirugía mayor y que se cure antes del trasplante. La experiencia ha enseñado que estas operaciones en vías urinarias secas (incisiones en el cuello vesical, reparación de estenosis uretral y prostatectomía) llevan a nueva estenosis y a cicatrización adicional. Por tanto, sólo deben hacerse cuando el volumen de orina es de más de un litro por día; o si no, demorarse hasta por 3 meses después del trasplante. Esto incluye hombres de edad más avanzada que experimentan hipertrofia prostática progresiva con ausencia de expulsión de orina mientras se encuentra bajo diálisis. Estos receptores pueden experimentar síntomas de prostatismo o aún retención urinaria después del trasplante, lo que requiere tratamiento. Durante este intervalo, cuando la inmunodepresión es reducida y está evolucionando un injerto estable, es preferible tratar a los receptores mediante sondaje limpio intermitente (Flechner, *et al.*, 1983). Tal vez se necesite una sonda de Foley permanente o una sonda suprapúbica si no es posible el autosondaje. Como opción, puede usarse una endoprótesis de Spanner (Shore, *et al.*, 2007).

Infección

A. Bacteriana

Las infecciones activas son una contraindicación para el trasplante, y es necesario tratarlas y resolverlas de manera apropiada. Esto puede incluir drenado quirúrgico de abscesos o retiro de un nido crónico como hueso, diente, seno maxilar infectados, etc., las vías urinarias deben estar esterilizadas para el trasplante. Las infecciones recurrentes de las vías urinarias requieren una evaluación urológica completa, incluida imagenología de las vías urinarias, cistografía de micción, cistoscopia y estudios retrógrados. Los receptores con antecedentes de tuberculosis o exposición a ésta deben recibir un año de profilaxis con isoniazida. Los pacientes con ESRD pueden ser anérgicos a las pruebas dermatológicas.

B. Vírica

Los virus de DNA de la familia del herpes, como el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein–Barr (EBV), el de la varicela zóster (VZV) y del herpes simple (HSV) pueden transmitirse con el órgano del donador o reactivarse de un estado latente en el receptor. Por tanto, suele someterse a los receptores a profilaxis con inhibidores de nucleósidos como valganciclovir oral durante 3 a 6 meses, sobre todo cuando son seronegativos y el donador es seropositivo. Los pacientes con evidencia serológica de exposición previa a hepatitis B o C tienen resultados peores, sobre todo si su hígado presenta evidencia de cirrosis. Sin embargo, los receptores con hepatopatía inactiva que tienen anticuerpos contra estos virus pueden recibir órganos de donadores que también son positivos para el núcleo de hepatitis B o anticuerpos de hepatitis C (Akalin, *et al.*, 2005; Aroldi, *et al.*, 2005). También está surgiendo una relación entre información por hepatitis C y diabetes postrasplante (Bloom y Lake, 2006). Los pacientes con insuficiencia renal y virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) sin tratamiento no deben inmunodeprimirse más por el trasplante. Sin embargo, los individuos estables con infección por HIV tratados con antirretrovirales pueden tener buenos resultados por 1 y 3 años después del trasplante de riñón (Stock, *et al*, 2010).

Cánceres

El cáncer activo o recurrente es una contraindicación absoluta al trasplante renal. El peso de la evidencia sugiere que el tratamiento inmunodepresor facilita el crecimiento de cánceres residuales. El periodo seguro de espera para trasplante después de extirpación quirúrgica de tumores sólidos varía y depende del grado y la etapa del tumor a la presentación y el riesgo relacionado de recurrencia. Penn (1997) reportó que de 1137 neoplasias tratadas antes del trasplante, el índice de recurrencia general fue de 21%. Hubo una recurrencia de 54% en quienes sólo esperaron 2 años antes del trasplante, 33% en quienes esperaron 2 a 5 años y 13% en quienes esperaron más de cinco años. Los índices de recurrencia más elevados se presentaron con carcinomas de mama (23%), carcinomas renales sintomáticos (27%), sarcomas (29%), carcinomas de vejiga (29%), cánceres de piel diferentes de melanoma (53%) y mielomas múltiples (67%). Por tanto, con algunas excepciones, lo deseable es un periodo de espera mínimo de dos años para cánceres con un pronóstico favorable. Un periodo de cinco años es deseable para linfomas, la mayor parte de los carcinomas de mama, colon, o de carcinomas renales sintomáticos grandes (> 5 cm). No es necesario un periodo de espera para pequeños carcinomas renales descubiertos de manera incidente, carcinomas *in situ* y tal vez pequeñas neoplasias focales. En épocas más recientes, se ha sugerido que más que el uso de tiempos de espera fijos, es más lógico usar nomogramas de recurrencia de cáncer para establecer el riesgo. Por ejemplo, estos nomogramas se han establecido bien para cáncer de próstata localizado (Kattan, 2008).

Enfermedad metabólica y sistémica

Pacientes con ciertos padecimientos metabólicos que afectan al riñón, como enfermedad de Fabry, síndrome urémico hemolítico, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, amiloidosis, etc., además de varias formas de glomerulonefritis y esclerosis focal pueden experimentar recurrencia, y a los pacientes debe asesorárseles en relación con esta posibilidad (Couser, 2005). Quienes tienen litiasis metabólica que produce pérdida renal pueden experimentar cálculos recurrentes y un mal resultado. Ahora se recomienda un trasplante hepático y renal combinado para hiperoxaluria primaria (Jamieson, 2005) y menos para cistinosis (Rogers, *et al.*, 2001).

Estado cardiovascular

La enfermedad cardiovascular representa la causa líder de muerte después de trasplante de riñón, y es ubicua entre los pacientes de insuficiencia renal, sobre todo diabéticos y mayores de 50 años de edad. Debe revisarse por completo a los posibles receptores y corregirse sus lesiones sintomáticas antes del trasplante, porque quienes se encuentran con ESRD están en alto riesgo de eventos isquémicos (Pilmore, 2006). Debido a que muchos pacientes de diálisis son sedentarios, ya tienen patrones anormales de EKG y tal vez los diabéticos no experimenten angina con el ejercicio, son necesarias las pruebas de provocación de tensión. Sin embargo, los pacientes deben alcanzar su ritmo cardiaco de referencia en esas pruebas para tener un valor predictivo exacto, pero puede ser limitado en quienes padecen diabetes por mucho tiempo (Welsh, *et al.*, 2011). Si existe incertidumbre, la prueba de referencia sigue siendo la angiografía coronaria. En un análisis de pacientes de diálisis sometidos a revascularización coronaria, Herzog y colaboradores (2002) encontraron que, aunque la mortalidad en el hospital era mayor en quienes se someten a derivación de la arteria coronaria (CABG) (8.6%), en comparación con pacientes de endoprótesis (4.1%) o angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) (6.4%), la supervivencia por todas las causas a dos años del paciente era muy superior después de CABG (56.4%) que de endoprótesis (48.4%) o PTCA (48.2%). Deben aplicarse pruebas de detección a pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o ataques isquémicos temporales con una ecografía carotídea y se debe buscar el visto bueno de neurología. Quienes tienen poliquistosis renal de adulto necesitan un angiograma de resonancia magnética para detectar aneurismas. La enfermedad vascular periférica es común en insuficiencia renal, sobre todo en diabéticos, y los registros de volumen de pulso (PVR) de las extremidades inferiores pueden ser útiles. Una CT pélvica sin contraste puede determinar el grado de calcificación de los vasos pélvicos de destino y ayudar a la colocación del riñón. Claudicación activa, soplos femorales o pulsos reducidos exigen una evaluación quirúrgica vascular completa.

Enfermedad gastrointestinal

Los pacientes con ESRD a menudo tienen antecedentes de problemas gastrointestinales como úlcera péptica, reflujo gastroesofágico, colecistitis, pancreatitis, enfermedad intestinal inflamatoria, diverticulosis, diarrea crónica o estreñimiento, o hemorroides. Si están presentes, deben evaluarse y resolverse antes del trasplante. Tal vez se necesite la endoscopia digestiva superior o inferior, la imagenología de contraste del intestino, o ambas. Ya no se recomienda la colecistectomía de rutina para colelitiasis asintomática (Jackson, *et al.*, 2005).

Factores de riesgo modificables

A. Obesidad

En Estados Unidos, cada año la obesidad está afectando a una cantidad mayor de pacientes con insuficiencia renal. Cuantiosos reportes han identificado la obesidad (índice de masa corporal [BMI] > 30 kg/m^2) y la obesidad mórbida (BMI > 35 kg/m^2) como factores de riesgo independientes para mayor mortalidad cardiovascular, menor supervivencia por injerto, función de injerto demorada (DGF), complicaciones por lesiones, diabetes postrasplante, proteinuria y hospitalización prolongada (Armstrong, *et al.*, 2005; Gore, *et al.*, 2006; Modlin, *et al.*, 1997). La reducción del peso para disminuir el rango de obesidad mórbida es deseable y puede requerir cirugía bariátrica en circunstancias extremas (Modanlou, *et al.*, 2009).

B. Tabaquismo

El tabaquismo es muy dañino para receptores de trasplante, y los pacientes deben dejarlo antes del trasplante. Fumar acelera la progresión de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y es nefrotóxico para el riñón, lo que produce proteinuria (Orth, 2004; Tozawa, *et al.*, 2002).

"Transfusión de sangre"

Ya no se usan transfusiones sanguíneas intencionales de terceros para modular el sistema inmunitario. En realidad, las transfusiones suelen evitarse para prevenir la posibilidad de transmisión de enfermedades (hepatitis, HIV, etc.) y la sensibilización a fenotipos del receptor al antígeno leucocitario humano (HLA) que pueden reducir la oportunidad de una prueba cruzada negativa con un posible donador. La anemia por insuficiencia renal se trata de manera efectiva con eritropoyetina recombinante para la mayoría de los pacientes (Cody, *et al.*, 2005).

Nefrectomía por aloinjerto de trasplante

Después de un trasplante fallido, la inmunodepresión se descontinúa y se regresa al paciente a la diálisis. Si la pérdida del injerto ocurre después de un año, por lo general no se necesita retirar el injerto fallido, porque puede colocarse un nuevo riñón en el lado contralateral. En unos cuantos casos, cuando la falla del injerto es temprana o se debe a rechazo resistente, el tejido del riñón puede sufrir necrosis y es necesario retirar el injerto. Indicaciones para la nefrectomía por aloinjerto son fiebres, dolor a la palpación en el injerto, hematuria macroscópica, malestar general, infección e hipertensión descontrolada. La nefrectomía por aloinjerto subcapsular es el método más seguro para evitar la lesión de los vasos ilíacos. Esta técnica puede aumentarse con angioinfarto prequirúrgico del aloinjerto para reducir la pérdida de sangre quirúrgica y la necesidad de transfusión (Westesson, *et al.*, 2011).

SELECCIÓN DE DONADORES

Donadores vivos

A. Donadores de riñón vivos dirigidos

La donación de riñones vivos proporciona la mejor supervivencia del paciente y el aloinjerto cuando se compara con el trasplante de donador cadavérico, sobre todo cuando el primero se realiza antes del inicio de la diálisis (figuras 36.1 y 36.2) (Meier-Kriesche, *et al.*, 2002). Los índices de donadores vivos varían en todo el mundo, pero en muchos países occidentales, Asia y el Medio Oriente, se ha vuelto la forma predominante de trasplante de riñón. En Estados Unidos, la cantidad anual de donadores de riñón vivos sobrepasa a la de donadores cadavéricos desde 2001, aunque la cantidad absoluta de trasplantes de estos últimos donadores aún sobrepasa a la de donadores vivos (Klein, *et al.*, 2010). Los donadores vivos son con más frecuencia dirigidos: tienen una relación establecida con el presunto receptor. Con base en las disparidades en la tipificación de tejido (falla en la prueba de compatibilidad cruzada de HLA), puede establecerse una jerarquía inmunitaria para la mejor prueba de compatibilidad (cuadro 36.1). Las ventajas para los gemelos idénticos y los hermanos con HLA idéntica son muy significativas, mientras que todas las demás combinaciones de donadores vivos son similares y proporcionan ventajas significativas al donador cadavérico. Más de 30% de los donadores vivos no tienen relación genética con su receptor, y representan la categoría de crecimiento más rápido de donadores. Estos donadores vivos no relacionados (LURD)

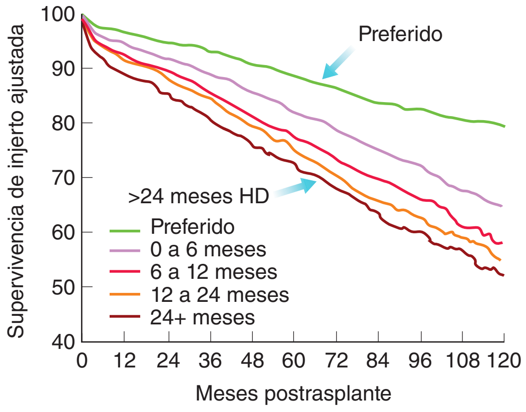


Figura 36.2. Preferente.

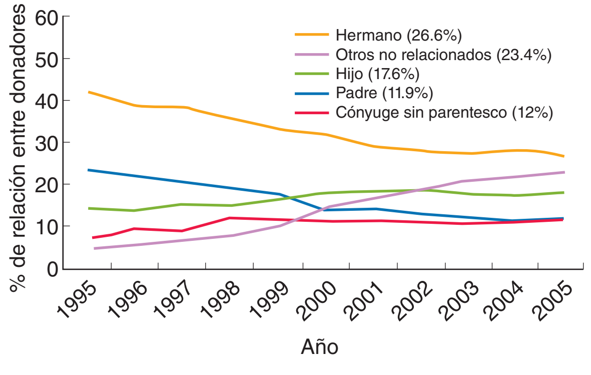
Cuadro 36.1. Jerarquía inmunitaria de donadores de riñón.

Gemelos monocigóticos
Hermanos con HLA idéntico
Haploidénticos: hermanos, padres, hijos, otros parientes
Parientes sin haplotipo
Vivos no relacionados: cónyuges, amigos
Donadores cadavéricos

(figura 36.3) son cónyuges, amigos o incluso alguien anónimo para su receptor (no dirigido). El puntal ético de esta práctica en evolución es la excelente supervivencia lograda por el trasplante de LURD, que es similar a supervivencia de un riñón de un padre o un hijo, de un hermano haploidéntico o de un donador emparentado que coincide por completo (Cecka, 2004). Estas observaciones han influido en las decisiones relacionadas con la adecuación de donadores vivos que son cónyuges, amigos de los receptores o anónimos. Hoy en día, hay un poco de preocupación acerca del grado de coincidencia de HLA si el tipo sanguíneo ABO y la prueba cruzada de linfocitos T son compatibles. El género femenino del donador vivo es más frecuente en Estados Unidos; constituye 60% de la población de donadores vivos (Axelrod, *et al.*, 2010). Este patrón es similar a lo que se ha observado en todo el mundo, y son más los receptores masculinos sometidos a trasplante de donador vivo. Sin embargo, entre grupos de pruebas cruzadas similares, riñones que proporcionan una "dosis de nefronas" más grandes (donadores ideales desde el punto de vista anatómico, jóvenes, grandes, masculinos) suelen ser los preferidos.

B. Donadores de riñón vivos no dirigidos

La extrema escasez de riñones para satisfacer la demanda de receptores en espera, junto con el éxito del trasplante de riñones LURD, ha abierto vías creativas para expandir el conjunto de donadores vivos. Sobre todo, hay individuos que desean ser donadores anónimos ("donador no dirigido o altruista"). Sin embargo, en Estados Unidos, los intercambios de donador vivo se deben adherir a la sección 301 del National Organ Transplant Act (NOTA) de 1984, que establece, "Es ilegal para cualquier persona adquirir a sabiendas, recibir o transferir de otra manera cualquier órgano humano por consideraciones económicas para uso en trasplante humano". De acuerdo con esta ley, una consideración económica suele estar representada la transferencia monetaria o de una propiedad valiosa entre donador y receptor. La donación de un órgano se considera, de manera apropiada, un regalo legal. Con estas restricciones, cualquier persona competente, que desea donar, libre de coerción y que es adecuada en los aspectos médicos y psicosociales puede ser donador de riñón vivo (Adams, *et al.*, 2002). Se han desarrollado tres protocolos para donación por parte de donadores vivos no dirigidos: 1) intercambio correlacionado de donador vivo; 2) intercambio de donador vivo por donador cadavérico, y 3) donación altruista.



▲ **Figura 36.3.** Grupos de donadores vivos (LD).

C. Intercambio correlacionado de donador vivo

Este método incluye el intercambio de donadores que son incompatibles en ABO o pruebas cruzadas con sus pretendidos receptores, de modo que cada uno dona un riñón a un receptor compatible (Delmonico, 2004). El intercambio se deriva del beneficio de la donación por parte de personas vivas, pero evita el riesgo de incompatibilidad; varios algoritmos computacionales se han modelado para ejecutar el intercambio (Montgomery, *et al.*, 2005). El mejor ejemplo es dos familias, una con un donador A para un receptor B y la segunda con un donador B para un receptor A. El intercambio de donadores resuelve el dilema. Se han realizado procedimientos de intercambio de donadores vivos en todo el mundo y se llevan a cabo mejor con grandes conjuntos de intercambio (Segev, *et al.*, 2005). La popularidad de los intercambios correlacionados de donadores de riñón ha aumentado a partir de la seguridad demostrada de enviar riñones de donadores vivos entre centros.

D. Intercambio de donador vivo por donador cadavérico

Otro sistema de intercambio de donadores fue ideado por centros en la región 1 de UNOS, al permitir que el donador vivo sea usado por otro individuo compatible en la lista de espera, a "cambio" del siguiente donador cadavérico compatible con el tipo de sangre en la región, para el receptor del donador vivo. Con este método, se trasplanta a dos pacientes en lugar de uno, aunque se necesita cierta adecuación fina de la calidad y la edad del órgano del donador (Delmonico, 2004).

E. Donadores vivos altruistas

La donación altruista de riñones (a un completo extraño) está en desarrollo en varios centros y debe considerarse con la mayor confidencialidad y el mayor cuidado, sobre todo hoy en día, cuando incluso se anuncian intercambios de órganos en internet. Los centros participantes suelen ofrecer el riñón al paciente en la posición más elevada en la lista de espera de su centro, después de la realización de pruebas cruzadas. Sin embargo, el uso de estos donadores altruistas puede ayudar a la formación de "cadenas" de donadores vivos (Rees, *et al.*, 2009). Los motivos del donador no dirigido deben establecerse con cuidado para evitar la intención de un posible donador de remediar un trastorno psicológico a través de la donación. Muchos que preguntan acerca de una donación altruista tienen sólo una comprensión limitada de los problemas y después de aprender estas realidades básicas, casi 60% se retiran del proceso (Jacobs, *et al.*, 2004).

F. Seguridad del donador vivo

Desde sus inicios, el retiro de un riñón de un individuo sano para beneficiar a otro ha planteado problemas. La práctica se basa en la creencia de que la eliminación de un riñón es segura y no reduce la supervivencia ni daña de manera significativa la función renal a largo plazo. Esta noción deriva del seguimiento de pacientes hasta por 45 años después de nefrectomía por traumatismo (Narkun-Burgess, *et al.*, 1993). Ibrahim y colaboradores (2009) reportaron el seguimiento de 3698 donadores de riñón entre 1963 y 2007, y encontraron que la supervivencia y el riesgo de ESRD eran similares, al parecer, a los de la población general. Encontraron ESRD desarrollada en 11 donadores, un índice de 180 casos por millón por año en comparación con 268 casos en la población general. A una media (±SD) de 12.2 ±9.2 años después de la donación, 85.5% de un subgrupo de 255 donadores tenía una GFR medida > 60 ml/min/1.73 m^2, 32.1% tenía hipertensión y 12.7% tenía albuminuria. Edad más avanzada y BMI más alto, pero no mayor tiempo desde la donación, estaban relacionados con GFR < 60 ml/min e hipertensión. Además, en un análisis reciente de 4 650 donadores entre 1987 y 2007 en que 76.3% eran blancos, 13.1% negros, 8.2% hispanos y 2.4% de otros orígenes, se encontró que los donadores negros e hispanos tienen un mayor riesgo de hipertensión, diabetes que requiere tratamiento medicamentoso y nefropatía crónica (Lentine, *et al.*, 2010). ESRD se desarrollaba con más frecuencia en negros, pero era < 1% de la población de donadores estudiada. Estos estudios recientes se encuentran alineados con reportes previos de que nefrectomía unilateral causaba una reducción promedio de 30% en la GFR que tendía a mejorar con cada 10 años de seguimiento (aumento promedio de 1.4 ml/min por década); un aumento pequeño y progresivo en la proteinuria (promedio de 76 mg/década); y efectos variables en la hipertensión (Kasiske, *et al.*, 1995). Por tanto, la evidencia publicada indica que hay poco riesgo médico a largo plazo para el donador sano después de nefrectomía unilateral. No obstante, Ellison y colaboradores (2002) identificaron 56 donadores de riñón vivos que estuvieron más adelante en la lista de trasplante de riñón. Se calculó que el índice de ESRD en donadores es 0.04%, comparable con el índice (0.03%) en la población general. El diagnóstico renal en estos pacientes fue hipertensión, esclerosis focal, glomerulonefritis crónica, nefropatía familiar, diabetes y otros. En épocas recientes, algunos han abogado por el uso de donadores con anormalidades médicas aisladas, como hipertensión, obesidad, dislipidemia o cálculos, que tal vez no lleguen a los perfiles de seguridad ya reportados. Hasta 2011, donadores vivos previos tenían preferencia sobre riñones de donador cadavérico en caso de que desarrollaran ESRD (sitio Web de UNOS).

▶ Donadores cadavéricos

El desequilibrio entre el suministro de donadores cadavéricos con muerte cerebral y la creciente demanda de riñones ha creado muchos usos innovadores de órganos que fueron excluidos en el pasado. Entre éstos suelen incluirse riñones de donadores mayores de 60 años; la presencia de enfermedad sistémica como aterosclerosis, hipertensión o diabetes temprana; donadores con paro cardiaco o hipotensión significativa, y algunos con exposición anterior a virus, infecciones, o ambas, que se han resuelto (Ismail y Flechner, 2006). Aunque se excluyen riñones con fuerte traumatismo o que provienen de donadores con cáncer activo, septicemia o HIV–sida, varios órganos de donadores con criterio extendido que aportan casi 10% de una peor supervivencia general del injerto, se han incorporado al conjunto de donadores. Para maximizar el uso del riñón, se han desarrollado las siguientes categorías.

A. Donadores con criterios estándar

La mayoría de los individuos que satisfacen los criterios de muerte cerebral de 5 a 60 años de edad, función renal normal y sin antecedentes de enfermedad sistémica o infecciosa.

B. Donadores con criterios extendidos

Riñones de donadores con muerte cerebral y 1.7 veces el riesgo relativo de falla del injerto. Estos criterios se desarrollaron a partir de una conferencia de consenso en que se analizaron los datos de registro de supervivencia (Rosengard, *et al.*, 2002). Esto incluye a cualquier donador mayor de 60 años de edad, o mayor de 50 años con antecedentes de hipertensión, muerte por accidente cerebrovascular (CVA) o creatinina > 1.5 mg/dl (cuadro 36.2). El consentimiento informado del receptor es necesario para recibir un riñón de un donador con criterio expandido (ECD).

Cuadro 36.2. Donadores de riñón mediante criterios expandidos.

Donador	Tratamiento	Donador < 10	Edad 10 a 39	Categoría 40 a 49	50 a 59	≥ 60
CVA + HTN	Cr > 1.5				X	X
CVA + HTN					X	X
CVA + Cr > 1.5					X	X
HTN + Cr > 1.5					X	X
CVA						X
HTN						X
Cr > 1.5						X
Ninguno de los anteriores						X

CVA, accidente cerebrovascular; HTN, hipertensión; Cr > 1.5, creatinina > 1.5 mg/dl.

Nota: la matriz de decisión que usa riesgo relativo para falla de injerto >1.7 para donadores mayores de 10 años, se usa para asignación de órganos en Estados Unidos.

Fuente: http://optn.transplant.hrsa.gov.

C. Donación después de muerte cardiaca

Cuando un posible donador no satisface los criterios de muerte cerebral pero tiene una lesión craneal que impide la recuperación, pueden obtenerse órganos viables para el trasplante después de paro cardiaco controlado. Estos riñones experimentan una incidencia más elevada de DGF, pero su función a largo plazo es comparable con riñones de donador estándar (Rudich, *et al.*, 2002).

D. Trasplantes duales

En los extremos de la vida, un riñón tal vez no baste para aportar una GFR adecuada (dosis de nefrona) para un receptor adulto. En esos casos, el uso de ambos riñones de un solo donador puede superar esas limitaciones.

1. Pediátrico en bloque: los riñones de donadores menores de cinco años de edad (a menudo < 6 cm de longitud) tienen un índice histórico de falla más elevado debido a problemas técnicos y a desarrollo de lesión por hiperfiltración (proteinuria) cuando se trasplantan en adultos (Bresnahan, *et al.*, 2001). Pueden trasplantarse ambos riñones en bloque, unidos a la aorta y la vena cava del donador, de una manera más confiable (Hobart, *et al.*, 1998). Estos riñones crecen a un tamaño adulto en 6 a 12 meses.

2. Trasplantes duales en adultos: cuando los riñones tienen factores de riesgo demasiado desfavorable para el éxito del injerto debido a masa insuficiente de nefronas, ambos pueden contribuir a un resultado adecuado (Bunnapradist, *et al.*, 2003). Estos trasplantes duales en adultos pueden colocarse en la fosa ilíaca o, de preferencia, en el mismo lado a través de una incisión (Flechner, 2008). Los criterios establecidos para asignación de riñones duales aparecen en el cuadro 36.3. En este método se utilizan riñones que en el pasado se descartaban con frecuencia.

E. Preservación renal extracorpórea

1. Almacenamiento hipodérmico simple y soluciones para lavado: una vez retirados, los riñones se bañan con líquido para retirar sangre y se almacenan en solución hiperosmolar, hiperpotasémica e hiponatrémica (4 a 10°C) para minimizar lesión isquémica (edema celular). Esto suele bastar hasta para 24 horas de preservación, aunque se han reportado tiempos isquémicos en frío más elevados (hasta 40 horas), pero llevan a índices más elevados de DGF. Suele usarse una solución de almacenamiento comercial de la University of Wisconsin (UW), que contiene sustratos inertes como lactobionato, rafinosa, almidón de hidroxietilo y adenosina como sustrato de energía. En épocas recientes, se ha encontrado que una opción con menos viscosidad, la solución de histidina-triptofano-cetoglutarato (HTK) arroja resultados similares con tiempos de isquemia fría < 24 y > 24 horas (Agarwal, *et al.*, 2006).

Cuadro 36.3. Criterios para trasplantes de riñón duales cadavéricos en adultos.

a) Edad del donador < 60 años
b) Eliminación de creatinina estimada del donador > 65 ml/min con base en la creatinina en suero a la admisión
c) Elevación de la creatinina en suero (> 2.5 mg/dl) en el momento de la recuperación
d) Antecedentes de enfermedad médica en el donador (definida como hipertensión o diabetes de mucho tiempo atrás)
e) Histología adversa del riñón del donador (definida como glomeruloesclerosis de moderada a grave (> 15% y < 50%)

Nota: los riñones de donadores adultos deben ofrecerse de manera individual, a menos que el donador satisfaga por lo menos dos de las siguientes condiciones y la OPO no use los riñones de otro modo de manera individual.
Fuente: http://optn.transplant.hrsa.gov.

2. Perfusión pulsátil: la perfusión pulsátil hipodérmica es un método alterno de preservación, que aprovecha el flujo pulsátil continuo a través del injerto. Algunos consideran que esta hidrodistensión es terapéutica porque dilata la microcirculación renal isquémica y permite la administración de fármacos vasodilatadores (como verapamilo, beta-bloqueadores). También permite la medición de flujo, presión de pulso y resistencia a través del injerto, que es un método exacto para determinar la viabilidad del riñón (Schold, *et al.*, 2005). La perfusión pulsátil es más costosa y requiere inversión en una unidad preservadora (Waters Co, Rochester, MN) y un técnico, pero ha ido ganando popularidad debido a la cantidad creciente de donadores con ECD y donación después de muerte cardiaca (DCD) que se consideran para trasplante (Matsuoka, *et al.*, 2009; Shah, *et al.*, 2008).

▶ El complejo de histocompatibilidad mayor

A. Tipificación del tejido

El complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) describe una región de genes localizados en el cromosoma 6 en hombres, que codifican proteínas responsables del rechazo de tejidos entre diferentes especies o miembros de la misma especie (Flechner, *et al.*, 2011). Los marcadores del MHC de la superficie celular reciben el nombre de antígenos leucocitarios humanos (HLA), porque se identificaron por primera vez en leucocitos. Hay dos tipos principales de antígenos HLA, denominados de clase I y de clase II. Casi todas las células nucleadas expresan antígenos HLA de clase I, mientras que los de clase II se encuentran sobre todo en linfocitos B, monocitos, macrófagos y células presentadoras de antígenos. Cada individuo hereda dos antígenos de clase I definidos por medios serológicos (A y B) y uno de clase II (Dr) de cada padre, de modo que seis antígenos HLA constituyen un tipo de tejido del individuo. Un conjunto de antígenos A, B, y Dr heredados en un cromosoma de un padre es un haplotipo, de modo que hermanos con idénticos HLA han heredado ambos haplotipos. Las moléculas de HLA son polimórficas (más de 170 definidas), de modo que es muy inusual que dos individuos sin parentesco tengan el mismo tipo de seis antígenos HLA. Los antígenos HLA no compartidos entre dos individuos generan una respuesta inmunitaria. Por tanto, el término compatibilidad de HLA describe la cantidad de antígenos compartidos. Es posible generar una clasificación jerárquica de similitudes de HLA genéticas, que se correlacionan de manera general con el riesgo de rechazo y los resultados del trasplante de riñón que van de gemelos idénticos a donador cadavérico (DD) (cuadro 36.1). En la práctica clínica, el impacto de HLA en la supervivencia del injerto es pequeño en los años iniciales, pero puede jugar un papel importante después de 5 a 10 años. No hay duda de que otros factores afectan la supervivencia: sobre todo la calidad del órgano del donador (edad, función, tamaño, etc.) además de la edad y las comorbilidades del receptor. Sin embargo, en el presente, riñones de donador cadavérico con seis compatibilidades Ag (o cero imcompatibilidades HLA) se comparten en todo Estados Unidos debido al efecto benéfico sobre los resultados inmunitarios. Además, las compatibilidades de antígenos HLA sólo tienen un papel en el algoritmo para la distribución de riñones de donador cadavérico, en que se asignan más puntos para mejores compatibilidades.

B. Pruebas de compatibilidad cruzada

Los anticuerpos preformados antiHLA en circulación contra el fenotipo específico del donador llevan a rechazo agudo (o hiperagudo). Estos anticuerpos (por lo general, IgG) se detectan en las pruebas de compatibilidad cruzada del suero del receptor con linfocitos del donador y agregando complemento. Esta citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) mata a las células del donador y es indicativa de resultado clínico dañino. Una prueba similar, pero más sensible, se ha desarrollado empleando citometría de flujo para identificar la presencia de anticuerpos antiHLA fijados a la superficie de los linfocitos del donador. Se realiza una prueba cruzada contra los linfocitos T y B del donador a las 24 horas de la cirugía, y no se hacen los trasplantes si hay una fuerte presencia de estos anticuerpos. Además, el sistema ABO desencadena CDC contra los antígenos de grupo sanguíneo incompatible (glucoproteínas) presentes en muchos tejidos. Por tanto, los trasplantes suelen hacerse sólo entre individuos con compatibilidad ABO. En los últimos años, se han hecho más trasplantes con incompatibilidades ABO débiles (bajos valores de antiA o antiB) con buenos resultados (Montgomery, *et al.*, 2009).

C. Prueba sérica de detección

A intervalos mensuales, se somete a los pacientes en espera a análisis de suero para detectar presencia de anticuerpos antiHLA contra un panel de fenotipos de HLA (linfocitos) que representan a la población general. El resultado se reporta como un porcentaje del total, denominado porcentaje de anticuerpos reactivos (PRA). Quienes tienen los valores más elevados (> 50%) de anticuerpos antiHLA comparado con la población general están sensibilizados y es muy difícil que encuentren un donador negativo en las pruebas cruzadas. Los pacientes sensibilizados en espera de un órgano dependen de mejores compatibilidades HLA para encontrar un donador negativo en la prueba cruzada (McCune, *et al.*, 2002). La sensibilización a HLA puede ocurrir debido a transfusiones sanguíneas previas, infecciones virales, embarazo o trasplantes previos.

D. Anticuerpos postrasplante

El desarrollo *de novo* de anticuerpos antiHLA específicos de donador o no específicos de éste después del trasplante tienen un efecto dañino en los resultados. Se ha reportado con mayor frecuencia rechazo agudo y crónico además de menor supervivencia del injerto entre los pacientes con esos anticuerpos detectados mediante citometría de flujo (El Fettouh, *et al.*, 2001; Hourmant, *et al.*, 2005). La presencia de estos anticuerpos puede identificar a los receptores que necesitan más inmunodepresión, en lugar de menos. La introducción reciente de tecnología de fase sólida en que pueden usarse antígenos específicos de HLA fijados a cuentas sintéticas como destino para análisis de suero en busca de anticuerpos de HLA, ha expandido la capacidad de vigilar a los receptores antes y después del trasplante (Lefaucheur, *et al.*, 2010).

▶ Nefrectomía en el donador para trasplante

La extirpación de un riñón para trasplante depende de la reducción al máximo de la lesión quirúrgica y de la isquemia aguda, que acelera la recuperación de la función en el receptor. Es mejor asegurar una diuresis rápida en el donador antes de extirpar el riñón, lo que puede mejorarse mediante el uso de expansión de volumen mediante solución salina y albúmina, diuréticos osmóticos (manitol) y diuréticos de asa (furosemida) para aumentar al máximo el funcionamiento inmediato del injerto en el receptor. Se prefiere la disección mínima del hilio (Flechner, *et al.*, 2008).

A. Donadores vivos

1. Evaluación: debe hacer una evaluación médica y quirúrgica de todos los donadores para su propia seguridad. En el cuadro 36.4 se presenta un esquema de la evaluación usual del donador. En primer lugar, es necesaria una toma de antecedentes y una exploración física para descartar hipertensión, diabetes, obesidad, infecciones, cánceres y tratamientos renales y urológicos específicos. En segundo lugar, se hacen análisis de laboratorio de sangre y orina, radiografía torácica, electrocardiograma y pruebas de tensión cardiaca adecuadas. Pueden usarse varios métodos para medir GFR y excreción de proteínas en orina. Por último, se hace la evaluación radiográfica de la anatomía renal, que suele completarse con una angiografía por CT (Kapoor, *et al.*, 2004). Una angiografía por sonda se reserva para anatomía vascular compleja. Si se detectan diferencias anatómicas entre los dos riñones, siempre se debe dejar al donador con el mejor riñón. Si los dos riñones son iguales, el izquierdo es preferible para el trasplante debido a su vena renal más larga y a menudo más gruesa. Sin embargo, en los casos en que un riñón tiene tres o más arterias renales, se selecciona el riñón con la arteria única. En donadores mujeres en edad fértil, se debe tomar en cuenta la preocupación por hidronefrosis fisiológica del riñón derecho.

2. Técnica quirúrgica: hoy en día, el método más común es la nefrectomía laparoscópica intraperitoneal del donador, sobre todo por elección del paciente (Moinzadeh y Gill, 2006). Esta técnica ha suplantado a la nefrectomía abierta del donador a través de una incisión en la fosa renal extaperitoneal debido a reportes de menor dolor y periodo más corto de recuperación. El método laparoscópico con ayuda manual, en que la incisión de extracción se usa durante la disección, es la

Cuadro 36.4. Evaluación estándar del posible donador vivo.

- **Antecedentes:** enfocados en la relación con nefropatía
  - Hipertensión, diabetes, antecedentes familiares, uso de NSAID, otros fármacos crónicos, exposición ambiental (metales pesados), UTI crónica, cálculos, cirugía previa, eventos cardiovasculares o pulmonares previos (TB), empezar a explorar el deseo de donar
- **Exploración física:** enfocada en la relación con nefropatía
  - Presión arterial, peso/estatura (BMI), ganglios linfáticos, articulaciones, mamas, próstata
  - Evaluación de enfermedad cardiovascular
- **Pruebas de laboratorio:**
  - Análisis de orina y urocultivo, electrólitos, creatinina BUN, calcio, fósforo, magnesio, panel hepático, glucosa sanguínea en ayuno y perfil de lípidos
  - CBC con trombocitos, coagulación
  - Orina de 24 horas, eliminación de creatinina y excreción de proteínas (relación albúmina/creatinina) o medición de GFR (eliminación de iotalamato)
  - Antecedentes de cálculos remotos: calcio, ácido úrico, oxalato y citrato en orina de 24 horas
  - Serología viral: hepatitis C; hepatitis B; HIV; virus de Epstein-Barr; citomegalovirus; herpes simple; y RPR (reagente rápido de la plasmina)
  - Electrocardiograma, radiografía torácica
  - Mujeres PAP, mamografía (edad apropiada)
  - Hombres PSA (edad > 40 a 50, antecedentes familiares)
  - Colonoscopia (edad apropiada)
- **Imagenología de los riñones:** disponibilidad local
  - Angiografía por tomografía computarizada
  - Angiografía por resonancia magnética nuclear
  - Arteriografía por sonda

NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroides; UTI, infección de vías urinarias; BMI, índice de masa corporal; BUN, nitrógeno ureico.

técnica más común en Estados Unidos (Fisher, *et al.*, 2006). No obstante, en casos con una vena corta o tres o más arterias, se prefiere una nefrectomía abierta empleando una incisión en la fosa renal que deja ilesa la doceava costilla (Turner-Warwick, 1965). Cuando se encuentran varias arterias renales, deben unirse *ex vivo* mientras el riñón se encuentra en hielo, con el fin de reducir al máximo la cantidad de anastomosis en el receptor y reducir los tiempos de isquemia (Flechner y Novick, 2002). Arterias más pequeñas del polo superior (< 2 mm) a menudo pueden sacrificarse, mientras que los vasos del polo inferior deben retenerse debido a un riesgo en la irrigación sanguínea ureteral.

B. Donadores cadavéricos

Hoy en día, casi todos los donadores lo son de varios órganos, y requieren la extirpación de hígado, corazón, pulmones y páncreas, además de los riñones. Es necesario coordinar la recuperación, y a menudo la realizan varios equipos que representan a cada órgano para trasplante. Por lo general, los órganos torácicos se retiran primero mientras los abdominales se enfrían y perfunden con solución para perfusión UW o HTK. Los riñones se extirpan en bloque con la aorta y la vena cava y una gran cantidad de tejido retroperitoneal. Se separan una vez extirpados al dividir los grandes vasos con los vasos renales adjuntos. Las características del donador y el tiempo de isquemia fría proyectado pueden influir en el uso del almacenamiento en frío o la preservación mediante perfusión pulsátil.

▶ Cirugía estándar de trasplante renal

Hay varios métodos para la revascularización quirúrgica del riñón; el siguiente es un método confiable (Flechner, 2008). Aunque cualquier fosa ilíaca es aceptable para el trasplante, suele preferirse el lado derecho debido a los segmentos más largos y horizontales de arteria y vena ilíacas externas, en comparación con el lado izquierdo. Se hace una incisión curvilínea en el cuadrante inferior (Gibson), y se exponen los vasos ilíacos a través de un acercamiento retroperitoneal, empleando un retractor de autorretención. La anastomosis de las venas renal a ilíaca suele realizarse primero, de una manera terminolateral con sutura monofilamento inabsorbible 5–0, empleando una técnica de cuadrante actual. La arteria renal puede anastomosarse de manera terminoterminal a la ilíaca interna usando sutura monofilamento inabsorbible 6–0. Sin embargo, en receptores de mayor edad y pacientes diabéticos, este vaso a menudo tiene placa arterial significativa causando una mala neovascularización. Además, la preocupación por el compromiso del flujo arterial al pene por medio de la arteria pudenda, con disfunción eréctil subsecuente, limita esté método en hombres de edad avanzada. Debido a estos factores, una anastomosis terminolateral de la arteria renal a la ilíaca externa se hace con más frecuencia mediante sutura monofilamento inabsorbible 6–0 empleando una técnica de cuadrante actual. Una ureteroneocistostomía extravesical (variación de la técnica de Lich) es el método preferido para el reimplante del uréter. Cuando un uréter de aspecto saludable es corto y la vejiga carece de función y es pequeña, puede hacerse una ureteroureterostomía nativa a trasplante. Suele colocarse una endoprótesis ureteral en doble J, y se deja un dren de succión cerrado en la pelvis profunda.

▶ Imagenología del trasplante de riñón

De inmediato, después del trasplante, se aconseja obtener una ecografía dúplex Doppler de referencia para confirmar la permeabilidad de los vasos renales, la circulación sanguínea al parénquima, y para identificar grandes conjuntos de líquido, hematomas o hidronefrosis. Esto tiene una importancia especial cuando el injerto es oligúrico. Información similar puede obtenerse mediante una gammagrafía renal isotópica (mercaptoacetiltriglicerina, 99mTc-MAG-3), que resulta muy útil para identificar extravasación. Los riñones con DGF muestran un patrón típico de absorción isotópica con poca eliminación o excreción. Si se sospecha acumulación de líquidos o problemas intraperitoneales, puede obtenerse una definición más fina con una tomografía axial computarizada (CAT). El uso de una angiografía por CAT 3-D o MR puede delimitar lesiones vasculares reales (estenosis, aneurismas, fístula a-v). La angiografía por sonda se reserva para intervenciones que requieren acceso a los vasos renales como angioplastia. La imagenología con contraste iodado intravenoso debe limitarse cuando la creatinina es > 1.8 mg/dl, pero las cistografías y las nefrostografías retrógradas pueden ser útiles para identificar fístulas u obstrucciones urinarias.

Cuidado inmediato después del trasplante

A. Tratamiento hemodinámico

El cuidado posquirúrgico inicial en las primeras horas y días se concentra en la diuresis y la recuperación de la GFR. Es importante evitar hipotensión, deshidratación o uso de alfa-adrenérgicos, que exacerban la lesión quirúrgica y de preservación. Resulta útil vigilar las presiones venosas centrales para mantener una precarga adecuada (10 a 15 cm de agua). Es deseable una diuresis > 1 cc/kg/h, y el reemplazo intravenoso cada hora a cc/cc de orina suele bastar. Algunos riñones de donador vivo pueden generar micción hasta de un litro por hora, lo que hace que caiga la presión arterial y debe tratarse con sólo 1/2 a 2/3 del volumen reemplazado. Como opción, la sobrecarga de líquido y el edema pulmonar pueden causar hipoperfusión renal y deben evitarse. Tal vez sea necesario el tratamiento con restricción de líquidos, diuréticos y hasta diálisis. Aun cuando se tenga una hemodinámica estable, muchos receptores de donadores cadavéricos (y unos cuantos de donadores vivos) experimentan demora en la recuperación de la función del injerto, como consecuencia de los tiempos extendidos de preservación en frío o de isquemia caliente en el donador o de tiempo de anastomosis prolongados en el receptor.

B. Recuperación demorada de la función del injerto

DGF se define de manera más formal como la necesidad de diálisis durante la primera semana después del trasplante, y ocurre en casi una tercera parte de los receptores de donador cadavérico. El término función lenta del injerto (SGF) indica que la creatinina del receptor no es < 3 mg/dl al quinto día, y ocurre en otra tercera parte de los receptores de donador cadavérico (Humar, *et al.*, 2002). Los pacientes con DGF pueden producir litros de orina al día (DGF no oligúrica), pero tienen una creatinina creciente y necesitan diálisis. Otros producen < 300 cc al día de orina y se les describe como DGF oligúricos, lo que suele ser una indicación de un tiempo de recuperación más prolongado. Estos eventos clínicos están relacionados con datos histológicos específicos a los que se les denomina necrosis tubular aguda (ATN), cuyo distintivo es la inflamación del epitelio tubular, necrosis y regeneración con figuras mitóticas. Si los riñones se encuentran en DGF oligúrica por más de una semana y los estudios imagenológicos muestran buena circulación sanguínea, debe hacerse una biopsia para descartar rechazo y confirmar ATN. DGF del trasplante por ATN se resuelve en la mayor parte de los casos pero puede tomar varias semanas, mientras que de 1 a 2% de los injertos nunca funciona (falta de función primaria) y puede progresar a necrosis cortical. Como la definición de DGF abarca no sólo ATN sino todas las causas de disfunción temprana del injerto, tiene un impacto negativo en la supervivencia del injerto a corto y largo plazos, en comparación con riñones que funcionan de inmediato (Shoskes, *et al.*, 1997). Durante DGF, es útil demorar la introducción de fármacos inhibidores de la calcineurina (CNI) durante 7 a 10 días, hasta que sea evidente alguna recuperación de la función. Esto suele requerir el uso de un anticuerpo de inducción como protección general, hasta que el injerto sane.

C. Caída súbita en la diuresis

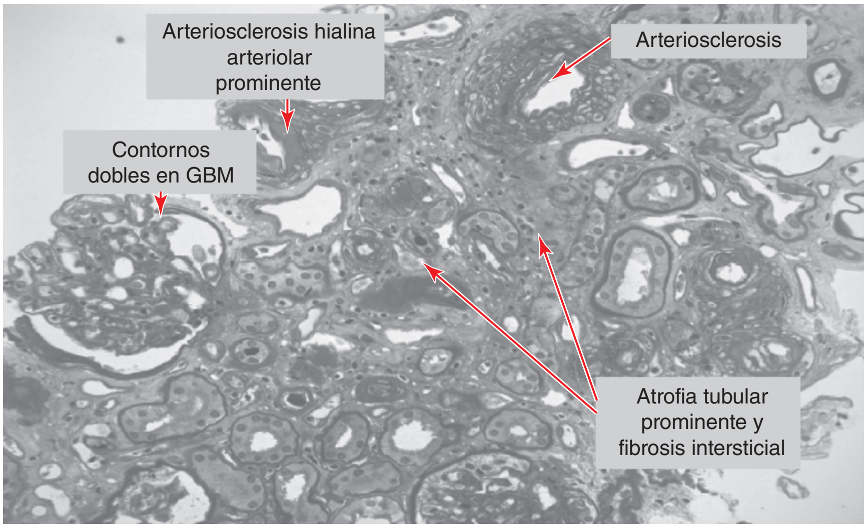
Durante los primeros días, una pérdida súbita de diuresis después de diuresis inicial exige atención inmediata para asegurar la permeabilidad de la sonda de Foley, y si se obtiene con facilidad, debe tomarse una ecografía repetida para confirmar el flujo vascular y excluir hidronefrosis. Si hay alguna duda de circulación sanguínea anormal o una demora en la obtención del estudio imagenológico, debe reexplorarse de inmediato el riñón, porque un compromiso vascular por unas cuantas horas produce necrosis en aloinjertos. La pérdida de diuresis de la sonda vesical con mayor drenado sugiere una fístula urinaria. El líquido drenado puede enviarse para medir la creatinina y, si es de 5 a 10 veces la concentración en suero puede sugerir una fístula urinaria. Si se excluyen los problemas anteriores mediante estudios renales de imagenología, es necesaria la biopsia para descartar rechazo agudo o microangiopatía trombótica y asegurar la viabilidad del injerto.

Rechazo del trasplante

Los fenotipos de HLA dispares en el tejido del donador desencadenan una respuesta inmunitaria que lleva a disfunción renal y cambios histológicos en el riñón trasplantado a los que se les denomina rechazo. Estas respuestas son humorales y celulares, y dependen de la presentación de antígenos de HLA del donador procesados a través de las células presentadoras de antígenos del donador (directa) o del huésped (indirecta) a los linfocitos T inmunocompetentes del receptor (Flechner, *et al.*, 2011). Los signos y síntomas clínicos de rechazo agudo del aloinjerto renal son fiebre, escalofríos, letargo, hipertensión, dolor e inflamación del injerto, diuresis reducida, edema, creatinina en suero y nitrógeno ureico (BUN) elevados, y proteinuria. La inmunodepresión está diseñada para evitar estos eventos. El rechazo también puede dividirse en tres entidades clínicas distintivas, con base en el tiempo y el mecanismo responsable de desencadenar estos eventos.

El **rechazo hiperagudo** se presenta de inmediato después de la revascularización de un riñón, cuando están presentes anticuerpos anti HLA citotóxicos preformados. Lleva a trombosis del injerto, y debe extirparse el riñón. Aunque no hay tratamiento, puede evitarse casi por completo con el uso de las técnicas de compatibilidad cruzada sensibles de que se dispone en la actualidad.

Pueden ocurrir episodios de **rechazo agudo** en cualquier momento después del trasplante, pero la mayor parte de ellos ocurre en los primeros tres meses. Estos episodios pueden ser leves o graves y causar síntomas ya descritos en un grado variable. Con la inmunodepresión de que se dispone en la actualidad, casi 20% o menos de los receptores de trasplante experimentan rechazo agudo, y la mayor parte de los episodios son reversibles con tratamiento. Menos de 5% de los receptores pierden su injerto debido al rechazo agudo que no


Arteriosclerosis hialina arteriolar prominente
Arteriosclerosis
Contornos dobles en GBM
Atrofia tubular prominente y fibrosis intersticial

▲ **Figura 36.4.** Nefropatía crónica por aloinjerto.

responde al tratamiento. Estos episodios se dan de manera predominante en las células y causan infiltración de células citotóxicas en el injerto, pero mecanismos humorales contribuyen al proceso. Los rechazos agudos tratados que producen un regreso a la función renal de referencia tienen, al parecer, poco impacto en la supervivencia del injerto a largo plazo (Meier-Kriesche, *et al.*, 2004).

El **rechazo crónico** define un proceso de declinación gradual y progresiva en la función renal. Está relacionado con hipertensión y proteinuria, y se ve acompañado por características histológicas de atrofia tubular, fibrosis intersticial y una oclusión arteriolar (figura 36.4). Puede detectarse antes de 6 meses después del trasplante, y se considera que tiene una fuerte respuesta humoral contra el injerto. Algunos receptores, pero no todos, tienen rechazos agudos previos o anticuerpos específicos del donador (DSA) detectados. La aloinmunidad (factores dependientes del antígeno) tiene un papel, porque no se presenta en gemelos idénticos, es rara en trasplantes de hermanos con idéntico HLA y es más común entre receptores de donador cadavérico (Kreiger, *et al.*, 2003). Sin embargo, muchos de estos cambios histológicos se encuentran con edad avanzada del donador, lesión isquémica, infecciones víricas y otras comorbilidades sistémicas, a las que se les denomina factores independientes de antígenos. Por tanto, el proceso sigue sin caracterizarse bien, es sin duda multifactorial y a menudo recibe el nombre de nefropatía crónica por aloinjerto (CAN). El tratamiento no suele ser efectivo y consta de un control estricto de la presión arterial, el uso de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o un bloqueador del receptor de la angiotensina (ARB) para proteinuria, y reducción o eliminación de fármacos CNI.

▶ Inmunodepresión

El santo grial del trasplante consiste en desarrollar métodos que permitan que un receptor mantenga un órgano trasplantado en un estado de "tolerancia" o sin respuesta específica del receptor. Hasta que ese día llegue, la práctica clínica es dependiente de la capacidad para interrumpir la respuesta inmunitaria del huésped mediante fármacos que no son precisos. Se trata de una lucha constante por entregar la inmunodepresión suficiente para evitar el rechazo, pero no demasiada como para dejar al paciente susceptible a infección y cáncer. Además, los inmunodepresores tienen mecanismos únicos de acción y sus propias toxicidades específicas (Halloran, 2004). Los inmunodepresores pueden usarse de tres maneras: 1) tratamiento de inducción o de dosis elevada para prevenir una respuesta inmunitaria en cuanto se realiza el trasplante; 2) tratamiento de baja dosis o mantenimiento una vez que el injerto se ha estabilizado, o 3) tratamiento de alta dosis adicional para tratar rechazo agudo, en caso de surgir.

A. Inmunodepresión química con pequeñas moléculas

1. Corticoesteroides: desde las observaciones iniciales, hace casi 50 años, de que los corticoesteroides podían prevenir y tratar el rechazo del aloinjerto renal (Hume, *et al.*, 1963), se han vuelto la piedra de toque del tratamiento inmunodepresor. Los corticoesteroides tienen cuantiosos efectos en el sistema inmunitario que incluyen secuestro de linfocitos en los ganglios linfáticos y la médula ósea que produce linfopenia. Los glucocorticoides se fijan a receptores intercelulares, y cambios en la conformación del complejo esteroide-receptor interfieren con la producción de citocinas. Su efecto inmunodepresor primario es la inhibición de la producción de monocitos y la liberación de interleucina (IL-1), con la inhibición consecuente de IL-2 de linfocitos T e interferón-gamma, con lo que interfiere en la activación de los linfocitos y la producción de células efectoras. Sin embargo, las toxicidades sistémicas de los esteroides son muy diversas, como características cushingoides, hipertensión, hiperlipidemia, hiperglucemia, ganancia de peso, osteoporosis, cicatrización deficiente de heridas, retardo en el crecimiento, perturbaciones psiquiátricas, etc., y han llevado a esfuerzos intensos por reducir la dosis de esteroides. La dosificación de esteroides cada tercer día es, al parecer, benéfica para el crecimiento en niño, pero el retiro completo de los esteroides, o su evitación, se ha vuelto más atractiva. Los posibles beneficios son menor presión arterial, perfiles de lípidos mejorados y menores efectos secundarios físicos atribuidos a los esteroides. Hoy en día, el tratamiento de mantenimiento estándar se logra con 5 mg de prednisona al día. Se han hecho varias revisiones de ensayos en que se trata de retirar los esteroides después de tres meses o más de pacientes de trasplante estables. A la estabilidad inicial del injerto suele seguirle rechazo agudo que requiere la reintroducción de esteroides (Pascual, *et al.*, 2004). Si se intenta, el retiro debe darse en receptores con buena compatibilidad, un año o más después del trasplante, sin episodios previos de rechazo. La evitación de los esteroides después de una semana puede ser favorable si se acompaña de menor inducción de anticuerpos (Khwaja, *et al.*, 2004), aunque ensayos aleatorizados confirman pocos beneficios, si los hay (Woodle, *et al.*, 2008).

2. Antiproliferativos

A. Azatioprina: introducida por primera vez en la década de 1960, la 6-mercaptopurina y su derivado de imidazol la azatioprina representan antimetabolitos que bloquean la biosíntesis de purina y la división celular. Los desarrolladores de la azatioprina, Gertrude Elion y George Hitchings, recibieron en 1988 el Premio Nobel. La azatioprina es más efectiva si se administra de inmediato después de la presentación de antígeno para evitar el rechazo, y es poco efectiva en el tratamiento de rechazo establecido. Algunos efectos adversos de la azatioprina son supresión de médula ósea (sobre todo leucopenia), alopecia, hepatoxicidad y mayor riesgo de infección y neoplasia. Cuando se le compara de manera directa con otro antiproliferativo, el micofenolato mofetilo (MMF), la azatioprina no es tan potente en la profilaxis del rechazo. Por tanto, su uso se ha reducido con rapidez en los últimos años pero sirve como un fármaco secundario para el reemplazo de MMF en caso de toxicidad que no responde al tratamiento.

B. Micofenolato mofetilo: MMF es un éster de morfolinoetilo del antibiótico micótico ácido micofenólico, que es un inhibidor que no compite con la enzima monofosfato inosina deshidrogenasa. MMF inhibe la biosíntesis de purinas, evitando la proliferación de linfocitos T y B activados, con lo que se bloquean las respuestas inmunitarias celular y humoral. Se considera que es más específico para los linfocitos que dependen de manera primaria de las vías sintéticas de la purina *de novo*, y ha reemplazado a la azatioprina como un antimetabolito. MMF suele tolerarse bien a dosis de hasta 2 g (dosificación dividida), y sus principales toxicidades son trastornos gastrointestinales (náuseas, vómito, cólicos y diarrea) y supresión de la médula ósea (leucopenia, anemia). La vigilancia terapéutica de las concentraciones en sangre del fármaco ha mostrado gran variación entre pacientes, pero puede proporcionar algún beneficio al evitar rechazo debido a exposición deficiente. Un producto gastrorresistente adicional, el micofenolato sódico, está ahora disponible.

C. Ciclofosfamida: en el pasado se le usaba para sustituir a la azatioprina, aunque su uso es mucho menos común ahora. Es un agente alquilante; se le transforma en el sistema microsómico hepático de la oxidasa para activar metabolitos alquilantes. Inhibe la duplicación de DNA y, al igual que la azatioprina, afecta a las células de división rápida y es más efectiva de manera inmediata posterior a la presentación del antígeno. La ciclofosfamida tiene una relación terapéutica a tóxica más estrecha que la azatioprina, y algunos de sus efectos adversos son mielosupresión con leucopenia, trastornos de la fertilidad y cistitis hemorrágica.

D. Leflunomida: se trata de un fármaco oral que inhibe a la enzima dihidro-orotato deshidrogenasa, esencial para la síntesis *de novo* de pirimidina. El fármaco muestra actividad antiproliferativa y antiinflamatoria, y se le probó al principio como tratamiento de artritis reumatoide y soriásica. Su uso en el trasplante de órganos como fármaco adyuvante está limitado. Los efectos secundarios más comunes son diarrea, náuseas, dispepsia, exantema, resultados anormales de la función hepática o supresión de la médula ósea. Lo interesante es que el principal metabolito tiene actividad antivírica contra CMV y virus del polioma, que puede infectar a los receptores de trasplante (Josephson, *et al.*, 2006). Puede sustituirse con MMF o azatioprina en pacientes infectados con el virus de BK.

3. Antilinfocíticos

A. Inhibidores de la calcineurina: la ciclosporina, una pequeña molécula lipofílica, ha sido la piedra angular de la inmunodepresión por trasplante desde principios de la década de 1980 y es el fármaco CNI prototípico. Se fija a inmunofilina intracelular específica (ciclofilina) causando cambios en la conformación y la posterior intervención de la enzima calcineurina fosfatasa, con lo que previene la transcripción de genes descendente de IL-2 y otras citocinas necesarias para la activación y proliferación de linfocitos T. Los efectos adversos de la ciclosporina, que se relacionan con la concentración del fármaco, son nefrotoxicidad, hipertensión, hiperlipidemia, hiperplasia gingival, hirsutismo y síndrome urémico hemolítico. El sistema hepático del citocromo P-450 (3A4) metaboliza los fármacos CNI, y otros fármacos que inhiben o estimulan este sistema de enzimas (diltiazem y cetoconazol o fenitoína e isoniazida) pueden afectar de manera significativa sus concentraciones en sangre, con lo que favorece la vigilancia terapéutica del fármaco. Entre los desarrollos recientes se incluyen vigilancia de las concentraciones máximas de ciclosporina 2 horas después de la administración, para reflejar mejor la exposición al fármaco. Una microemulsión que muestra absorción y metabolismo más reproducibles ha reemplazado a la formulación oral inicial.

El tacrolimus es otro fármaco CIN que se une a una inmunofilina diferente, proteína 12 de fijación a FK (FKBP12), para crear un complejo que inhibe a la calcineurina con una mayor potencia molar que la ciclosporina. Aunque muy similar a ésta en eficacia, ambas pueden causar nefrotoxicidad y síndrome urémico hemolítico. Es más probable que el tacrolimus induzca diabetes de nuevo inicio después del trasplante, hiperpotasemia, hipomagnesemia y temblores. Es menos probable que cause hiperlipidemia, hipertensión y problemas cosméticos. En algunos regímenes, se reporta que el tacrolimus reduce el rechazo subclínico, y su uso ha aumentado de manera firme. En Estados Unidos, el tacrolimus es ahora el fármaco CIN predominante, administrado a 90% de los nuevos receptores. Sin embargo, la característica más inquietante del uso continuo de CNI es la nefrotoxicidad aguda y crónica. La nefrotoxicidad aguda por CNI es mediada por alteraciones vasculares pronunciadas y, en menor grado, tubulares, que se manifiestan por oligoanuria y azoemia, con hiperpotasemia relacionada, hiperuricemia, hipertensión, hipomagnesemia y acidosis tubular renal. Una reducción dependiente de la dosis en la circulación sanguínea renal y la filtración glomerular está bien documentada. La nefrotoxicidad crónica por CNI es más insidiosa, relacionada con deterioro progresivo de histología del injerto (cicatrización) en más de 50% en cinco años y casi todos los pacientes tratados a los 10 años (Nankivell, *et al.*, 2003). Los receptores tratados con CNI tienen un perfil de aumento regulado de genes que se relaciona con actividad profibrótica y fibrótica y remodelado de tejido (Flechner, *et al.*, 2004). A menudo, la reducción de la dosis mitiga alguno de estos efectos, y se han probado cuantiosos regímenes para tratar de minimizar o eliminar los fármacos CIN, aunque debe hacerse con cuidado para evitar mayor riesgo de rechazo (Ekberg, *et al.*, 2007; Russ, *et al.*, 2005). A partir de un ensayo controlado de manera cuidadosa de exposición vigilada a ciclosporina en comparación con tacrolimus, Rowshani y colaboradores (2006) reportaron un grado similar de cicatrización un año después del trasplante. A menudo se usan bloqueadores del canal de calcio para aminorar la nefrotoxicidad por CNI debido a su capacidad para reducir las necesidades de la dosis, tratar la hipertensión relacionada y revertir la vasoconstricción aferente dependiente de calcio.

B. DESTINO DE LOS INHIBIDORES DE LA RAPAMICINA: sirolimus y everolimus forman una clase de inmunodepresores que tienen estructura molecular similar a CNI y que se fijan a las mismas proteínas de inmunofilina (FKBP-12) que el tacrolimus. Sin embargo, su modo de acción es distinto, porque el complejo sirolimus-FKBP-12 no inhibe la calcineurina. En cambio, se une a una cinasa p70 de serina/treonina distinta denominada MTOR (destino molecular de la rapamicina). La inhibición de MTOR bloquea las vías de transducción de señal hacia abajo que evitan la progresión de los linfocitos T activados de la fase G a la S. Los principales efectos tóxicos no inmunitarios del sirolimus y el everolimus son hiperlipidemia, supresión de médula ósea y cicatrización de lesiones deficiente y linfoceles. Otros efectos secundarios reportados son agravación de proteinuria, úlceras bucales, reducción de testosterona y neumonitis. El sirolimus y el everolimus también pueden reducir la infección por CMV. Al principio, se les registró para su uso con la ciclosporina, pero la combinación aumentaba la nefrotoxicidad, el síndrome urémico hemolítico y la hipertensión. El sirolimus se ha combinado con tacrolimus, pero esta combinación también producía disfunción renal e hipertensión, lo que indica que el sirolimus potencia la nefrotoxicidad por CNI. Es posible reducir la nefrotoxicidad con el uso de dosis muy bajas de CNI (Tedesco-Silva, *et al.*, 2007), o mediante su retiro (Russ, *et al.*, 2005). Los inhibidores de mTOR también poseen efectos antifibróticos, antineoplásicos y protectores arteriales. La combinación de sirolimus *de novo* con MMF en un régimen libre de CNI puede llevar a mejor función renal con menos CAN. Sin embargo, algunos han tenido dificultades empleando esta combinación debido a tolerabilidad (Flechner, 2009). Se ha encontrado que los inhibidores de mTOR hacen más lento el crecimiento de tumores experimentales establecidos y tienen posibles aplicaciones en oncología (Guba, *et al.*, 2002). En realidad, los inhibidores de mTOR (temsirolimus y everolimus) están aprobados para el tratamiento de cáncer renal (Figlin, 2008). La posibilidad de que sirolimus y everolimus protejan a las arterias se sugiere a partir de dos observaciones: los inhibidores de mTOR pueden reducir la reestenosis cuando se extraen de las endoprótesis de la arteria coronaria (Morice, *et al.*, 2002) y los inhibidores de TOR más los de CNI reducen la incidencia de enfermedad de injerto de arteria coronaria después de trasplante cardiaco (Eisen, *et al.*, 2003).

B. Anticuerpos antilinfocíticos

1. Anticuerpos policlonales: los anticuerpos policlonales son producidos al inyectar (inmunizar) animales como caballos, cabras, ovejas o conejos con células de tejido linfoide humano. El suero inmunitario de varios animales se une y las fracciones de gammaglobulina se extraen y purifican. Un anticuerpo antimonocítico derivado del conejo (timoglobulina) es la preparación de uso más frecuente. Una vez inyectados, los anticuerpos se fijan a linfocitos que producen una linfopenia o *depleción* rápida debida a lisis celular mediada por complementos, además de enmascarar los antígenos de superficie o inducir poblaciones de supresores que bloquean la función celular. Los anticuerpos policlonales se usan de manera primordial como tratamiento de inducción y para tratar el rechazo vascular o mediado por anticuerpos (AMR). Debido a sus fuertes efectos inmunodepresores, los anticuerpos policlonales están limitados a cursos cortos de 3 a 10 días, pero su depleción puede durar de 6 a 12 meses. Aunque están diseñados para reducir los linfocitos T, también pueden afectar a los linfocitos B, los citolíticos naturales, otras células mononucleares, trombocitos, etc. Algunos efectos adversos son fiebre, escalofríos y artralgias relacionadas con la inyección de proteínas externas y la liberación de citocinas. Estos efectos pueden reducirse al máximo mediante pretratamiento con corticoesteroides y antihistaminas. Los efectos adversos más intensos son mayor susceptibilidad a infecciones (sobre todo víricas) y neoplasia.

2. Anticuerpos monoclonales que causan depleción de linfocitos: la introducción de tecnología de hibridoma murino abrió las puertas al desarrollo de anticuerpos muy específicos dirigidos contra destinos de superficie celular funcionales. Estos anticuerpos, como los policlonales, ejercen sus efectos a través de diversos mecanismos inmunitarios. Además de la lisis mediada por complementos, el bloqueo y la inactivación de moléculas de la superficie celular y la opsonización con fagocitosis, estos anticuerpos pueden inducir citotoxicidad y modulación de las moléculas de la superficie celular en tejidos de destino.

A. Muromonab-CD3: se trata de un anticuerpo monoclonal murino contra CD3; fue el primer anticuerpo monoclonal selectivo comercial usado en trasplante para inducción y para tratar el rechazo. Muromonab-CD3 se fija al complejo CD3 relacionado con el receptor de linfocitos T, que desencadena primero un síndrome de liberación masiva de citocina antes de la depleción y la modulación funcional de los linfocitos T. Aunque es potente en la profilaxis de rechazo y su inverso, la toxicidad mostrada durante su uso ha llevado al desarrollo de productos más seguros, y ya no se produce este fármaco.

B. Alemtuzimab: es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1) que interactúa de manera específica con la glucoproteína CD52 de la superficie celular del linfocito 21–28-kd, que se expresa de manera predominante en linfocitos, monocitos y macrófagos de la sangre periférica. Una vez unido a CD52, produce una depleción profunda de la población de linfocitos (T, B y NK) que puede persistir por más de un año. Aunque varias dosis están aprobadas por la FDA para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica por linfocitos B, se han introducido una o dos dosis de 30 mg como agente de inducción en trasplante de órganos. Algunos efectos secundarios del alemtuzimab son reacciones a la primera dosis, supresión de médula ósea y autoinmunidad. Persisten preocupaciones relacionadas con inmunodeficiencia prolongada (infecciones y cáncer) por alemtuzimab, aunque suele usarse con dosis bajas de otros fármacos de mantenimiento. Predicciones tempranas de que el fármaco induciría semitolerancia no se confirmaron, porque algunos reportes sugerían una incidencia más elevada de lo esperado de episodios de rechazo, incluido AMR.

C. Rituximab: es un anticuerpo monoclonal quimérico antiCD20 que elimina la mayor parte de los linfocitos B, y la FDA lo aprobó al principio para el tratamiento de linfomas de linfocitos B no Hodgkin refractarios. Se introdujo en trasplantes para tratar un tumor similar, la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD). En la actualidad se le está evaluando para tratar respuestas a aloanticuerpos específicos del donador, como AMR, o en receptores sensibilizados al trasplante. Se le usa en combinación con inmunodepresores de mantenimiento, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa (IVIG). Aunque las células plasmáticas suelen ser negativas a CD20, algunos precursores son positivos a éste y su eliminación puede reducir algunas respuestas a anticuerpos. Este tratamiento puede proporcionar la primera de las herramientas futuras para controlar el rechazo humoral.

3. Anticuerpos monoclonales que no causan depleción

A. Daclizumab y basiliximab: otro sitio selectivo para dirigir anticuerpos monoclonales de la respuesta inmunitaria es el receptor de IL-2 (CD25), presente en la superficie de linfocitos T activados y responsable de transducción adicional de señales y proliferación de linfocitos T. Los antiCD25 quiméricos (basiliximab) y humanizados (daclizumab) se han diseñado para producir una IgG híbrida que retiene las características de fijación específicas de antiCD25 con una columna vertebral menos xenogénica (murina). Estos fármacos pueden causar liberación mínima de citocinas después de la primera exposición y mostrar una vida media de eliminación prolongada que produce semanas a meses de supresión de CD25. Debido a que la expresión de CD25 (receptor IL-2 de cadena α) requiere activación de linfocitos T, el anticuerpo antiCD25 causa poca depleción de éstos. Los anticuerpos antiCD25 son útiles como fármacos de inducción segura en receptores de riesgo bajo a moderado, pero tienen poco efecto en el tratamiento de un episodio de rechazo establecido. Al parecer, su uso ofrece una relación favorable entre riesgo y beneficio, en comparación con fármacos que usan la depleción, lo que proporciona mejor supervivencia del injerto, con un menor riesgo de cánceres postrasplante. En 2010 se abandonó la producción comercial de daclizumab.

B. Belatacept: la inmunología básica generó el concepto de que el bloqueo de la coestimulación (señal 2) podía evitar la activación de linfocitos T preparados para antígeno, con lo que se proporcionó una nueva vía para controlar el rechazo del aloinjerto. Una primera generación de anticuerpos monoclonales diseñados para bloquear la coestimulación probó el concepto en animales, pero careció de eficacia suficiente en ensayos clínicos iniciales. Belatacept es una inmunoglobulina de antígeno 4 citotóxico relacionado con linfocitos T (CTLA-4) de segunda generación, diseñada como una fusión de proteínas que combina CTLA-4 con la porción Fc de una molécula de IgG. Este agente biológico une CD80 y CD86 en la superficie de células presentadoras de antígenos, con lo que bloquea la coestimulación a través de CD28 de linfocitos T. Los resultados a 2 años de un ensayo de fase 3 en receptores de trasplante renal a quienes se les administraron MMF, esteroides y anticuerpos antiCD25 mostraron que el belatacept en comparación con ciclosporina producía un mayor rechazo agudo (23% en comparación con 7%) pero una mejor función renal: 10 a 15 cc/min de GFR (Larsen, *et al.*, 2010). Sin embargo, se observó una mayor incidencia de PTLD, sobre todo para receptores a quienes no se les había expuesto a EBV en el trasplante (Vincenti, *et al.*, 2010). Belatacept fue aprobado por la FDA en 2011, y se administra a intervalos de 2 a 4 semanas como preparación intravenosa y puede evaluarse aún más en regímenes sin CNI.

C. Inmunodepresión de referencia

Los regímenes actuales varían de acuerdo con la preferencia del centro y suelen estar sujetos a la experiencia y los deseos del centro por participar en ensayos clínicos. Dos áreas de interés actual para la investigación son los ensayos para preservar o evitar CNI (para reducir al máximo la nefrotoxicidad por CNI) y preservar o evitar los esteroides (para reducir al máximo los efectos secundarios de los esteroides). Un régimen muy típico aplicable a receptores de donador cadavérico o vivo con pruebas cruzadas de HLA negativas incluiría un agente de inducción, ya sea un anticuerpo que no causa depleción (basiliximab) o uno que sí la causa (timoglobulina/alemtuzimab). El tratamiento de mantenimiento incluiría un antilinfocítico (tacrolimus, ciclosporina o sirolimus), un antiproliferativo (MMF o azatioprina) y esteroides. El régimen inicial más común hoy en día es tacrolimus–MMF–esteroides. La introducción demorada de fármacos CIN por 7 a 10 días suele seleccionarse para receptores con DGF, para permitir la curación temprana de la lesión isquémica, suponiendo que se ha administrado un anticuerpo de inducción. En muchos centros se recurre a la eliminación de esteroides después de una semana y la conversión de CNI a un inhibidor de mTOR a los 2 a 4 meses.

D. Tratamiento del rechazo

1. Rechazo celular: el rechazo agudo lleva a lesión del injerto y a eventual CAN, si no se le trata. Por tanto, requiere diagnóstico pronto y exacto, que se proporciona mejor a partir de biopsias percutáneas del trasplante renal. Uno de los logros notables de los últimos 10 años ha sido la aceptación universal del esquema de Banff para diagnosticar y caracterizar rechazo de aloinjerto renal (Racusen, *et al.*, 1999). El sistema de puntuación es semicuantitativo, con base en el microscopio de luz, y describe características de rechazo agudo y crónico, y de nefropatía esclerosante, además de características atribuidas a mecanismos celulares y mediados por anticuerpos. En el caso de pacientes con rechazos agudos con Banff I o II, pulsos intravenosos de altas dosis de esteroides de 5 a 7 mg/kg/d por tres días revierte casi 85%. Algunos médicos también prefieren agregar un reciclado de 10 a 14 días de prednisona oral a 2 mg/kg, hasta reducirlo y alcanzar los valores de referencia inicial. Si los rechazos no responden a esteroides o si la histología confirma un componente de cambios vasculares de Banff II o III, se administra un anticuerpo de depleción como timoglobulina a 7 a 8 mg/kg por una semana. No suele ser prudente tratar más de dos rechazos agudos en un solo receptor.

2. Rechazo mediado por anticuerpos: si hay evidencia distintiva de AMR, que incluye evidencia por biopsia de depósito del producto del desdoblamiento de complemento C4d en los capilares peritubulares, junto con la presencia de anticuerpo específico del donador (DSA) en circulación, se necesitan tratamientos adicionales para recuperar la función renal (Colvin, 2007). Esto incluye plasmaféresis para retirar el anticuerpo antiHLA existente y bloqueo de IVIG (2 g/kg). Se ha usado el anticuerpo monoclonal antiCD20 rituximab, aunque no tiene como destino las células plasmáticas. Se ha generado optimismo por el uso del inhibidor del proteasoma bortezomib, que se dirige de manera directa a las células plasmáticas, la fuente de DSA. Este fármaco, aprobado para el tratamiento de leucemias crónicas debidas a linfocitos B, puede reducir los valores de la DSA y revertir episodios de AMR cuando se le combina por medios clínicos con la plasmaféresis y el IVIG en un curso de dos semanas (Flechner, *et al.*, 2010).

Resultados de trasplante de riñón

Se han producido mejoras importantes en los resultados de trasplante renal a corto plazo desde el inicio de la práctica clínica, hace cinco décadas. En el caso de receptores de donador vivo, la supervivencia de paciente e injerto a un año ha aumentado a casi 98.7 y 96.5%, y para receptores de donadores cadavéricos con criterio estándar a 96.3 y 91.4% (figura 36.1). Las principales razones para esta mejoría son una reducción en los episodios de rechazo agudo (mejor inmunodepresión y mejores técnicas de pruebas de compatibilidad cruzada) con menores complicaciones de su tratamiento, y mejor profilaxis y tratamiento de las infecciones postrasplante comunes. Sin embargo, la pérdida de injerto a largo plazo, después de 5 a 10 años, no ha cambiado mucho, con vida media de supervivencia estancada de 7 a 8 años para donador cadavérico y de 10 a 11 años para donador vivo. Factores que se relacionan de manera estadística con falla en el injerto se presentan en el cuadro 36.5. En última instancia, estos factores llevan a un proceso de varias facetas de cicatrización del injerto (figura 36.4) que produce declinación de la función renal a la que se le denomina CAN, que es la principal razón para la pérdida tardía de injerto. Entre las etiologías de CAN se incluyen procesos inmunitarios relacionados también con lesión renal inespecífica (Colvin, 2003). La segunda causa principal de pérdida tardía del injerto es muerte con un injerto funcional, sobre todo debido a las consecuencias de enfermedad ateroesclerótica cardiovascular, y en menor medida infecciones y cánceres. Algunos factores de riesgo para CAN y enfermedad cardiovascular se superponen (hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo, diabetes, etc.). La pérdida del injerto secundaria a falta de cumplimiento del paciente con la mediación se ha estimado en 5 a 10 por ciento.

Cuadro 36.5. Factores principales que afectan el resultado de injerto a largo plazo.

Compatibilidad de HLA entre donador y receptor
Edad del donador y el receptor
Rechazo (agudo y crónico)
Trasplantes fallidos previos
Sensibilización (anticuerpos antilla preformados)
Raza del receptor (asiáticos > blancos > negros)
Comorbilidades (DM, obesidad, hiperlipidemia)
Inmunodepresores empleados

HLA, antígeno leucocitario humano.

Complicaciones del trasplante de riñón

A. Quirúrgicas

La mayor parte de los problemas quirúrgicos postrasplante son vasculares o urológicos. Incluyen trombosis, disrupción, estenosis o aneurisma micótico de la arteria renal; trombosis o disrupción de la vena renal; fístula urinaria o estenosis ureteral; linfocele pélvico o hematoma; hidrocele o absceso del escroto; y absceso, dehiscencia o hernia de la lesión (Flechner, 2011). La prevención es la mejor manera de evitar esos problemas usando técnicas quirúrgicas y antisépticas meticulosas, incluido el uso de rutina de antibióticos preoperativos de amplio espectro.

1. Problemas vasculares: en el periodo inicial del postrasplante, los problemas vasculares pueden evitar que un riñón nuevo llegue siquiera a funcionar, y dudas planteadas a partir de estudios de imagenología a menudo requieren reexploración quirúrgica. La hemorragia anastomósica requiere reparación inmediata, la torcedura o compresión de los vasos puede requerir reanastomosis, mientras que trombosis completa necesita nefrectomía. Hematomas iniciales grandes deben drenarse por medios quirúrgicos y confirmarse la hemostasia. Estenosis significativa de arteria renal del trasplante puede ocurrir por una técnica quirúrgica deficiente, daño a la íntima del vaso al adquirir el riñón, aterosclerosis o fibrosis, o lesión inmunitaria, pero es muy poco común (1 a 5% de los trasplantes). La hipertensión renal mal controlada, disfunción (sobre todo después de inhibidores de ACE o beta-bloqueadores) y un nuevo soplo pélvico son pistas iniciales. La angioplastia transluminal percutánea es el tratamiento de elección y restaura la perfusión renal en 60 a 90% de los casos. El riesgo de reestenosis puede reducirse al máximo con una endoprótesis interna (Bruno, *et al.*, 2004). Los pseudoaneurismas de la arteria renal o ilíaca y fístula A-V después de biopsia son a menudo adecuados para embolización o colocación de endoprótesis endovascular. Aneurismas grandes (> 5 cm) o micóticos, incapacidad para dilatar una estenosis vascular o lesiones inusuales pueden requerir reparación quirúrgica abierta para evitar ruptura.

2. Problemas urológicos: se reportaron complicaciones urológicas en 2 a 10% de los trasplantes de riñón (Streeter, *et al.*, 2002), y por lo general no llevan a pérdida del injerto si se les trata de inmediato (Van Roijen, *et al.*, 2001). Metaanálisis recientes han confirmado que la colocación de rutina de una endoprótesis ureteral permanente ayuda a la curación y reduce fístulas ureterales tempranas u obstrucción (Wilson, *et al.*, 2005). Es aconsejable dejar una sonda de Foley por 10 a 14 días para vejigas con pared delgada, mal vascularizadas o pequeñas y disfuncionales. Las fístulas y estenosis ureterales suelen ser una consecuencia de isquemia al uréter distal por disección quirúrgica, electrocauterización excesiva o lesión inmunitaria. La infección de las vías urinarias por virus de CMV y BK se ha relacionado con estenosis ureteral (Fusaro, *et al.*, 2003; Mylonakis, *et al.*, 2001). En el caso de fístulas grandes, lo aconsejable es la reparación quirúrgica rápida y el drenado, ya sea por reimplantación ureteral a la vejiga, ureteropielostomía o ureteroureterostomía nativa. En ocasiones, pequeñas fístulas son adecuadas para una endoprótesis a largo plazo, con o sin nefrostomía de desviación proximal o sonda vesical. Las estenosis ureterales a menudo son adecuadas para dilatación con globo y colocación de endoprótesis, pero, si son recurrentes, requieren reparación abierta. La retención urinaria es más común en años recientes a medida que se trasplanta a más hombres de mayor edad con prostatismo. Es aconsejable esperar unos meses si se necesita prostatectomía para asegurar la curación del injerto. Hidroceles, por lo general ipsilaterales al trasplante y a consecuencia de corte transverso del cordón espermático, puede causar incomodidad o hipertrofia. Se reparan mejor mediante hidrocelectomía, aunque se ha reportado éxito con la aspiración y la escleroterapia.

3. Problemas con la herida: se han reportado en 5 a 20% de los trasplantes, y se deben prevenir porque pueden causar morbilidad significativa y tomar muchos meses para resolverse. Debido a que la inmunodepresión demora la cicatrización, sobre todo sirolimus y MMF, se requiere el uso de suturas inabsorbibles en la fascia y una técnica quirúrgica más conservadora en el obeso (Flechner, *et al.*, 2003; Humar, *et al.*, 2001). Un drenado pélvico de succión cerrada también es útil en cuanto termina el trasplante. En defectos iniciales de la fascia o en hernias incisionales tardías se requiere reparación quirúrgica; tal vez se necesite malla sintética o matriz dérmica (Buinewicz, 2004). La dehiscencia suprafascial o la infección pueden resolverse con lentitud en una segunda intención, lo que puede acelerarse mediante el uso de cierre asistido por vacío (Argenta, *et al.*, 2006). Puede formarse linfocele en el retroperitoneo a partir de la disrupción de pequeños canales linfáticos en la pelvis o alrededor del riñón. La incidencia reportada de linfoceles sintomáticos va de 6 a 18% y se ve influida por obesidad, inmunodepresión (inhibidores de mTOR, esteroides) y tratamiento del rechazo (Goel, *et al.*, 2004). Casi todos son asintomáticos y se resuelven de manera espontánea en varios meses. La presentación clínica puede incluir inflamación abdominal, edema renal en la pierna ipsilateral, disfunción o síntomas de vaciado urinario inferior dependiendo de cuáles estructuras pélvicas se están comprimiendo. La aspiración simple tiende a recurrir; entre los tratamientos definitivos se incluye drenado prolongado de la sonda, escleroterapia (iodopovidona, pegamento de fibrina, tetraciclina, etc.), o marsupialización y drenado en la cavidad peritoneal por vía laparoscópica o cirugía abierta (Flechner, 2011).

B. Complicaciones médicas

1. Infecciones bacterianas: la insuficiencia renal y la inmunodepresión hacen que los receptores sean más susceptibles a infecciones después del trasplante, que incluye patógenos bacterianos, víricos, micóticos y oportunistas. No es de sorprender que estas infecciones ocurran con más frecuencia durante los primeros seis meses, cuando la dosis de inmunodepresión es mayor. Por tanto, una práctica común consiste en administrar profilaxis a los receptores contra esos agentes de infección que se presentan con la polaquiuria más grande. Las infecciones bacterianas de vías urinarias son las más comunes y están controladas por el uso de profilaxis diaria con trimetoprima o sulfamidas orales durante el primer año. Este antibiótico es muy útil porque también proporciona excelente profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis carinii*, infección oportunista que suele restringirse a pacientes de trasplante u otros inmunodeprimidos por HIV–sida, quimioterapia por cáncer, etc. Las infecciones contra las que ya se estaba vacunado y la pielonefritis por trasplante necesitan trabajo adicional para identificación, obstrucción, reflujo, cuerpo extraño, cálculos o disfunción miccional.

2. Infecciones víricas: uno de los avances más significativos en la práctica del trasplante durante las últimas décadas ha sido el control de las infecciones víricas, sobre todo los virus del herpes (CMV, EBV, VZV y HSV), que causaban morbilidad importante y aun mortalidad en años anteriores. Estos virus de DNA se caracterizan por transmitirse de donador a huésped, lo que produce infecciones primarias, además de la reactivación de virus latentes en el huésped (Rubin, 2001). Por tanto, los receptores que han tenido exposición previa (con serología negativa en el trasplante) corren el mayor riesgo de infecciones. CMV es el patógeno que se encuentra con más frecuencia (10 a 40% de los receptores), y la serología de donador y receptor (IgG antiCMV) define el riesgo de infección (D+R– > D+R+ > D–R+ > D–R–) y las estrategias de tratamiento (Flechner, *et al.*, 1998). Los virus pueden causar infección asintomática (copias del DNA vírico en la sangre); síndrome de CMV con fiebre y leucopenia; y enfermedad con invasión de tejido con infección frecuente en hígado, pulmón, tubo digestivo y retina. La introducción de potentes inhibidores de nucleósidos (aciclovir, ganciclovir, y valganciclovir) ha controlado por lo general estas infecciones. Quienes reciben órganos de donadores con infección por CMV o que han tenido exposición previa reciben por rutina tres meses de profilaxis con valganciclovir oral. Se recomiendan seis meses para el grupo D+R– de alto riesgo (Humar, *et al.*, 2010). Algunos prefieren el uso de tratamiento preferente, mientras esperan la detección del virus mediante análisis (Khoury, *et al.*, 2006). El ganciclovir intravenoso suele coadministrarse con anticuerpos antilinfocitos T para pacientes en riesgo.

3. Infecciones micóticas: infecciones urinarias o esofagitis por cándida ocurren con frecuencia, sobre todo en pacientes diabéticos. El uso de fluconazol oral o clotrimazol proporciona profilaxis durante los primeros meses. Las infecciones micóticas sistémicas son poco comunes, pero se han reportado casos esporádicos de aspergilosis, criptococosis, histoplasmosis, mucormicosis, etc. Las infecciones micóticas con invasión suelen requerir tratamiento con anfotericina B, o su formulación liposómica.

4. Diabetes postrasplante: la diabetes de nuevo inicio después de trasplante renal es un problema creciente (10 a 20% de los adultos) que imita las características de la diabetes tipo 2. Es resultado de producción alterada de insulina, además de resistencia periférica a la insulina, e incluye pacientes que tienen hiperglucemia que responde a fármacos orales, además de los que requieren insulina exógena. Puede diagnosticarse hasta varios años después del trasplante y se le atribuye al uso de fármacos CIN (tacrolimus > ciclosporina) además de glucocorticoides. Antecedentes familiares, edad avanzada, ganancia de peso, hiperlipidemia, estilo de vida sedentario e infecciones víricas son factores contribuyentes (Duclos, *et al.*, 2006).

5. Cáncer postrasplante: la inmunodepresión altera la vigilancia inmunitaria y no resulta sorprendente que esté relacionada con mayor incidencia de cánceres *de novo*. En particular, los virus oncogénicos que son eliminados por linfocitos T se vuelven los agentes primarios que inducen cáncer postrasplante. Entre éste se incluyen EBV, HHV-8, HPV, y hepatitis B y C. Kasiske y colaboradores (2004) examinaron los índices de cáncer entre receptores de primera vez de trasplantes de riñón de donador cadavérico o vivo en 1995 a 2001 (n = 35 765) empleando los reportes de reclamación de Medicare, sistema de salud de Estados Unidos. Encontraron que, en comparación con la población general, había un aumento de 20 veces en linfomas no Hodgkin (incluido PTLD), cánceres de piel diferentes de melanoma y sarcoma de Kaposi; 15 veces cáncer de riñón; 5 veces melanoma, leucemia, tumores hepatobiliares, cervicales y vulvovaginales; 3 veces cáncer testicular y vesical, y 2 veces más tumores comunes como colon, pulmón, próstata, estómago, esófago, páncreas, ovarios y mamas. PTLD abarca un espectro de enfermedades caracterizadas por proliferación linfoide que va de hiperplasia linfoide benigna a linfoma invasor de alto grado. La mayor parte de las PTLD son linfomas de linfocitos B que surgen como resultado de inmunodepresión, y muchos de éstos están relacionados con infecciones por EBV. Se reporta que PTLD ocurre hasta en 3% de los adultos y hasta 10% de los niños después de trasplante de riñón o hígado (Oplez, *et al.*, 2003). Han surgido datos de registro que identifican el uso de un anticuerpo antilinfocitos T que recurre a la depleción de éstos para tratamiento de inducción como factor de riesgo significativo para PTLD (Opelz, *et al.*, 2006). Como los índices de la mayor parte de los cánceres siguen siendo más elevados después del trasplante de riñón, en comparación con la población en general, el cáncer debe seguir siendo un punto focal importante de la prevención.

BIBLIOGRAFÍA

Adams P *et al.*: The nondirected live-kidney donor: Ethical considerations and practice guidelines: A National Conference Report. Transplantation 2002; 74:582-589.

Agarwal A *et al.*: Comparison of HTK solution and University of Wisconsin solution in prolonged cold preservation of kidney allografts. Transplantation 2006; 81:480-482.

Akalin E *et al.*: Safety of using hepatitis B virus core antibody or surface antigen-positive donors in kidney or pancreas transplantation. Clin Transpl 2005; 19:364-366.

Araki M *et al.*: Posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients receiving calcineurin or mTOR inhibitor drugs. Transplantation 2006; 81:335-341.

Argenta LC *et al.*: Vacuum-assisted closure: State of clinic art. Plast Reconstr Surg 2006; 117:127S-142S.

Armstrong K *et al.*: Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. Am J Transplant 2005; 5:2710-2718.

Aroldi A *et al.*: Natural history of hepatitis B and C in renal allograft recipients. Transplantation 2005; 79:1132-1136.

Axelrod D *et al.*: Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1999–2008: The changing face of living donation. Am J Transplant 2010; 10(Pt 2):987-1002.

Bloom R, Lake J: Emerging issues in hepatitis C virus-positive liver and kidney transplant recipients. Am J Transplant 2006; 6(10): 2232-2237.

Bresnahan BA *et al.*: Risk factors for renal allograft survival from pediatric cadaver donors: An analysis of united network for organ sharing data. Transplantation 2001; 72:256-261.

Bruno S *et al.*: Transplant renal artery stenosis. J Am Soc Nephrol 2004; 15:134-141.

Buinewicz B, Rosen B: Acellular cadaveric dermis (AlloDerm): A new alternative for abdominal hernia repair. Ann Plast Surg 2004; 52:188-194.

Bunnapradist S *et al.*: Dual kidneys from marginal adult donors as a source for cadaveric renal transplantation in the United States. J Am Soc Nephrol 2003; 14:1031-1036.

Cecka JM: The OPTN/UNOS renal transplant registry. Clin Transpl 2004; 1-12.

Cody J *et al.*: Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anemia in pre-dialysis patients. Cochrane Database Syst Rev 2005; 3:CD003266.

Colvin RB: Chronic allograft nephropathy. N Engl J Med 2003; 349:2288-2293.

Colvin RB: Antibody-mediated renal allograft rejection: Diagnosis and pathogenesis. J Am Soc Nephrol 2007; 18:1046-1056.

Couser W: Recurrent glomerulonephritis in the renal allograft: An update of selected areas. Exp Clin Transpl 2005; 3:283-288.

Davis C: Evaluation of living kidney donor: Current perspectives. Am J Kidney Dis 2004; 53; 508-530.

Davis C, Delmonico F: Living-donor kidney transplantation: A review of the current practices for the live donor. J Am Soc Nephrol 2005; 16:2098-2110.

Delmonico FL: Exchanging kidneys—Advances in living donor transplantation. N Engl J Med 2004; 350:1812-1814.

Duclos A *et al.*: Post transplant diabetes mellitus: Risk reducing strategies in the elderly. Drugs Aging 2006; 23(9):1-13.

Eisen HJ *et al.*: Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med 2003; 349:847-858.

Ekberg H *et al.*: Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: The CAESAR Study. Am J Transplant 2007; 7:560-570.

El Fettouh HA *et al.*: Early and late impact of a positive flow cytometry crossmatch on graft outcome in primary renal transplantation. Transplant Proc 2001; 33:2968-2970.

Ellison MD *et al.*: Living kidney donors in need of kidney transplants: A report from the OPTN. Transplantation 2002; 74:1349-1351.

Fehrman-Ekholm I *et al.*: Kidney donors live longer. Transplantation 1997; 64:976-978.

Figlin RA: Mechanisms of disease: Survival benefit of temsirolimus validates a role for mTOR in the management of advanced RCC. Nat Clin Pract Oncol 2008; 5:601-609.

Fisher P *et al.*: 200 consecutive hand assisted laparoscopic donor nephrectomies: Evolution of operative technique and outcomes. J Urol 2006; 175:1439-1443.

Flechner SM *et al.*: Intermittent clean catheterization: An alternative to diversion in continent renal transplant recipients with lower urinary tract dysfunction. J Urol 1983; 130:878-880.

Flechner SM *et al.*: A prospective randomized, controlled trial of oral acyclovir vs. oral ganciclovir for CMV prophylaxis in high risk kidney transplant recipients. Transplantation 1998; 66:1682-1688.

Flechner SM: Transplantation in the Elderly. Will You Still List Me When I'm 64? J Am Geriatr Soc 2002; 50:195-197.

Flechner SM, Novick AC: Renal transplantation. In: Gillenwater JY et al (eds) Adult and Pediatric Urology, 4th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2002, pp. 907-972, Chapter 22.

Flechner SM *et al.*: The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney transplant recipients. Transplantation 2003; 76:1729-1734.

Flechner SM *et al.*: De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. Am J Transplantation 2004; 4:1776-1785.

Flechner SM, Duclos A: Renal transplantation. In: Montague DK *et al.* (eds) Reconstructive Urologic Surgery: Adult and Pediatric. Taylor and Francis Books Ltd, Oxford, 2008, pp. 133-142, Chapter 15.

Flechner SM: Sirolimus in kidney transplantation Indications and practical guidelines: De novo sirolimus based therapy without calcineurin inhibitors. Transplantation 2009; 87:S1-S6.

Flechner SM *et al.*: The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. Transplantation 2010; 90(12):1486-1492.

Flechner SM *et al.*: Basic principles of immunology in urology. In Campbell's Urology, 10th edn, Vol. 1, Chapter 17. Elsevier Health Sciences, Philadelphia, PA, 2011 (in press).

Flechner SM: Surgical complications after kidney transplantation. In: Srinivas T, Shoskes D (eds) Kidney and Pancreas Transplantation—A Practical Guide. Humana Press, Springer-Science, New York, 2011, pp. 281-299, Chapter 15.

Fusaro F *et al.*: CMV and BKV ureteritis: Which prognosis for the renal graft? J Nephrol 2003; 16:591-594.

Ghasemian S *et al.*: Bilateral laparoscopic radical nephrectomy for renal tumors in patients with acquired cystic kidney disease. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2005; 15:606-610.

Goel M *et al.*: The influence of various maintenance immunosuppressive drugs on lymphocele formation and treatment after kidney transplantation. J Urol 2004; 171:1788-1792.

Gore J *et al.*: Obesity and outcome following renal transplantation. Am J Transplant 2006; 6:357-363.

Guba M *et al.*: Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: Involvement of vascular endothelial growth factor. Nat Med 2002; 8:128.

Halloran PF: Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med 2004; 351:2715-2729.

Hatch DA *et al.*: Fate of renal allograft transplanted in patients with urinary diversion. Transplantation 1993; 56:838-843.

Herzog CA *et al.*: Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. Circulation 2002; 106:2207-2221.

Hobart MG *et al.*: Transplantation of pediatric en bloc cadaver kidneys into adult recipients. Transplantation 1998; 66:1689-1694.

Hourmant M *et al.*: Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non-donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2005; 16:2804-2812.

Humar A *et al.*: Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? Transplantation 2001; 72:1920.

Humar A *et al.*: Risk factors for slow graft function after kidney transplants: A multivariate analysis. Clin Transpl 2002; 16:425-429.

Humar A *et al.*: Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: Two-year results of the IMPACT study. Transplantation 2010; 90:1427-1431.

Hume DM *et al.*: Renal homotransplantation in man in modified recipients. Ann Surg 1963; 158:608-613.

Ibrahim H *et al.*: Long-term consequences of kidney donation. N Engl J Med 2009; 360:459-469.

Ismail HR *et al.*: Simultaneous vs. sequential laparoscopic bilateral native nephrectomy and renal transplantation. Transplantation 2005; 80:1124-1127.

Ismail HR, Flechner SM: Expanded criteria donors: An emerging source of kidneys to alleviate the organ shortage. Curr Opin Organ Transplant 2006; 11:395-400.

Jacobs CL *et al.*: Twenty two nondirected kidney donors: An update on a single center's experience. Am J Transplant 2004; 4:1110-1116.

Jackson T *et al.*: Management of asymptomatic cholelithiasis for patients awaiting renal transplantation. Surg Endosc 2005; 19: 510-513.

Jamieson NV: A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): The European PH1 transplant registry experience 1984–2004. Am J Nephrol 2005; 25: 282-289.

Joseph JT *et al.*: Quality of life after kidney and pancreas transplantation. Am J Kidney Dis 2003; 42(3):431-445.

Josephson MA *et al.*: Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. Transplantation 2006; 81:704-710.

Kapoor A *et al.*: Multi-spiral computed tomographic angiography of renal arteries of live potential renal donors: A review of 118 cases. Transplantation 2004; 77:1535-1539.

Kasiske BL *et al.*: Long-term effects of reduced renal mass in humans. Kidney Int 1995; 48:814-819.

Kasiske BL *et al.*: Preemptive kidney transplantation: The advantage and the advantaged. J Am Soc Nephrol 2002; 13:1358-1364.

Kasiske BL *et al.*: Cancer after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant 2004; 4:905-913.

Kattan M: A nomogram for predicting 10-year life expectancy in men with prostate cancer after definitive therapy. Nat Clin Pract Urol 2008; 5(3):138-139.

Kaufman DB *et al.*: Alemtuzumab induction and prednisone-free maintenance immunotherapy in kidney transplantation: Comparison with basiliximab induction–long-term results. Am J Transplant 2005; 5:2539-2548.

Khauli RB *et al.*: Treatment of lymphocele and lymphatic fistula following renal transplantation by laparoscopic peritoneal window. J Urol 1992; 147:1353-1355.

Khoury JA *et al.*: Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. Am J Transplant 2006; 6:2134-2143.

Khwaja K *et al.*: Outcome at 3 years with a prednisone-free maintenance regimen: A single-center experience with 349 kidney transplant recipients. Am J Transplant 2004; 4:980-987.

Klein A *et al.*: Organ donation and utilization in the United States, 1999–2008. Am J Transplant 2010; 10:973-986.

Kreiger N *et al.*: Chronic allograft nephropathy uniformly affects recipients of cadaveric, nonidentical living related, and living-unrelated grafts. Transplantation 2003; 75:1677-1682.

Larsen C *et al.*: Belatacept-based regimens versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. Transplantation 2010; 90:1528-1535.

Lefaucheur C *et al.*: Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2010; 21:1398-1406.

Lentine K *et al.*: Racial variation in medical outcomes among living kidney donors. N Engl J Med 2010; 363:724-732.

Matsuoka L *et al.*: Pulsatile perfusion of kidney allografts. Curr Opin Organ Transplant 2009; 14:365-369.

McCune TR *et al.*: Sensitized patients require sharing of highly matched kidneys. Transplantation 2002; 73:1891-1896.

Meier-Kriesche H *et al.*: Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. Am J Transplant 2004; 4:378-383.

Meier-Kriesche HU, Kaplan B: Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: A paired donor kidney analysis. Transplantation 2002; 74:1377-1381.

Mendizabal S *et al.*: Renal transplantation in children with severe bladder dysfunction. J Urol 2004; 173:226-229.

Modanlou K *et al.*: Bariatric surgery among kidney transplant candidates and recipients: Analysis of the United States renal data system and literature review. Transplantation 2009; 87:1167-1173.

Modlin CS *et al.*: Should obese patients lose weight prior to receiving a kidney transplant? Transplantation 1997; 64:599-604.

Moinzadeh A, Gill I: Living laparoscopic donor nephrectomy. In: Novick AC, Jones SA (eds) Operative Urology at the Cleveland Clinic. Humana Press, Totowa, NJ, 2006, pp. 117-120, Chapter 10.

Montgomery RA *et al.*: Clinical results from transplanting incompatible live kidney donor/recipient pairs using kidney paired donation. JAMA 2005; 294:1655-1663.

Montgomery RA *et al.*: ABO incompatible renal transplantation: A paradigm ready for broad implementation. Transplantation 2009; 87:1246-1255.

Morice M-C *et al.*: A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002; 346:1773-1780.

Mylonakis E *et al.*: BK virus in solid organ transplant recipients: An emerging syndrome. Transplantation 2001; 72:1587-1592.

Nahas W *et al.*: Augmentation cystoplasty in renal transplantation: A good and safe option–experience with 25 cases. Urology 2002; 60:770-774.

Nankivell B *et al.*: The natural history of chronic allograft nephropathy. N Engl J Med 2003; 349:2326-2333.

Narkun-Burgess DM *et al.*: Forty-five year follow-up after uninephrectomy. Kidney Int 1993; 43:1110-1115.

North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2009 Annual Report. Available at http://www.naprtcs .org.

Opelz G *et al.*: Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. Transplantation 2006; 81:1227-1233.

Opelz G, Dohler B: Lymphomas after solid organ transplantation: A Collaborative Transplant Study Report. Am J Transplant 2003;4: 222-230.

Orth SR: Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: Influence on renal function. J Am Soc Nephrol 2004;15 (Suppl 1):S58-S63.

Pascual J *et al.*: Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Transplantation 2004; 78:1548-1556.

Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. Ann Transplant 1997; 2:14-17.

Pilmore H, Pilmore H. Cardiac assessment for renal transplantation. Am J Transplant 2006; 6:659-665.

Port FK *et al.*: Recent trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2005. Am J Transplant 2006; 6(5, Pt 2):1095-1100.

Racusen LC *et al.*: The Banff working classification of renal allograft pathology. Kidney Int 1999; 55:713-723.

Rees MA *et al.*: A nonsimultaneous, extended, altruistic-donor chain. N Engl J Med 2009; 360:1096-1101.

Rigamonti W *et al.*: Kidney transplantation into bladder augmentation or urinary diversion: Long-term results. Transplantation 2005; 80:1435-1440.

Rogers J *et al.*: Results of simultaneous and sequential pediatric liver and kidney transplantation. Transplantation 2001; 72:1666-1670.

Rosengard BR *et al.*: Report of the crystal city meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. Am J Transplant 2002; 2:1-10.

Rowshani AT *et al.*: No difference in degree of interstitial sirius Red-stained area in serial biopsies from AUC over time curves-guided CsA vs. tac treated renal transplant recipients at one year. J Am Soc Nephrol 2006; 17:305-312.

Rubin RH: Cytomegalovirus in solid organ transplantation. Transpl Infect Dis 2001; 3(Suppl 2):1-5.

Rudich SM *et al.*: Renal transplantations performed using non-heart-beating organ donors: Going back to the future? Transplantation 2002; 74:1715-1720.

Russ G *et al.*: Superior outcomes in renal transplantation after early cyclosporine withdrawal and sirolimus maintenance therapy, regardless of baseline renal function. Transplantation 2005; 80: 1204-1211.

Schold JD *et al.*: Are we frozen in time? Analysis of the utilization and efficacy of pulsatile perfusion in renal transplantation. Am J Transplant 2005; 5:1681-1688.

Segev DL *et al.*: Kidney paired donation and optimizing the use of live donor organs. JAMA 2005; 293:1883-1890.

Serrano D *et al.*: Transplantation into the long-term defunctionalized bladder. J Urol 1996; 156:885-888.

Shah A *et al.*: Comparison of pulsatile perfusion and cold storage for paired kidney allografts. Transplantation 2008; 86:1006-1009.

Shore ND *et al.*: A temporary intraurethral prostatic stent relieves prostatic obstruction following transurethral microwave thermotherapy. J Urol 2007; 177(3):1040-1046.

Shoskes DA, Cecka JM: Effect of delayed graft function on short- and long-term kidney graft survival. Clin Transpl 1997; 11:297-303.

Stock PG *et al.*: Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. N Engl J Med 2010; 363:2004-2014.

Streeter E *et al.*: The urological complications of renal transplantation: A series of 1535 patients. BJU Int 2002; 90:627-634.

Tedesco-Silva H *et al.*: 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. Transpl Int 2007; 20:27-36.

Thomsen HS: Nephrogenic systemic fibrosis: History and epidemiology. Radiol Clin North Am 2009; 47(5):827-831.

Tozawa M *et al.*: Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. Kidney Int 2002; 62:956-962.

Turner-Warwick RT: The supracostal approach to the renal area. Br J Urol 1965; 37:671-672.

UNOS Web page: Available at http://optn.transplant.hrsa.gov.

United States Renal Data System: 2010 Annual Data Report. Available at http://www.usrds.org/2010/ADR_booklet_2010_lowres.pdf.

Van Roijen JH *et al.*: Long-term graft survival after urological complications of 695 kidney transplantations. J Urol 2001; 165:1884-1887.

Vincent F *et al.*: Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2010; 21:1587-1596.

Welsh R *et al.*: Cardiovascular assessment of diabetic end-stage renal disease patients before renal transplantation. Transplantation 2011; 91:213-218.

Westesson K *et al.*: The role of embolization prior to transplant nephrectomy to reduce transfusion requirements and sensitization. Am J Transplant 2011; 11(S2):1284.

Wilson CH *et al.*: Routine intraoperative stenting for renal transplant recipients. Transplantation 2005; 80:877-882.

Wolfe RA *et al.*: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaver transplant. N Engl J Med 1999; 341:1725-1730.

Wolfe RA *et al.*: Trends in organ donation and transplantation in the United States, 1999–2008. Am J Transplant 2010; 10(4, Pt 2):961-972.

Woodle ES *et al.*: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. Ann Surg 2008; 248:564-577.

37

Trastornos del uréter y la unión ureteropélvica

Barry A. Kogan, MD

El uréter es un conducto funcional complejo que transporta orina de los riñones a la vejiga. Cualquier proceso patológico que interfiera con esta actividad puede causar anomalías renales, y las secuelas más comunes son hidronefrosis (consúltese el capítulo 30) e infección. Los trastornos del uréter se clasifican como congénitos o adquiridos.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL URÉTER

Las malformaciones ureterales congénitas son comunes y van de ausencia completa a duplicación del uréter. Pueden causar obstrucción grave, que requiere atención urgente, o ser asintomáticas y sin importancia clínica. En ocasiones, la nomenclatura resulta confusa y se ha estandarizado para evitar ambigüedad (Glassberg, *et al.*, 1984).

ATRESIA URETERAL

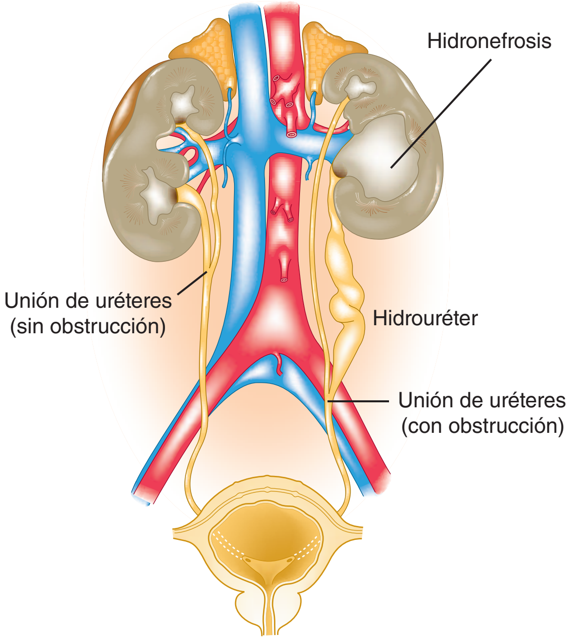
El uréter puede estar ausente por completo, o puede terminar en un punto ciego después de recorrer sólo parte del camino a la fosa renal. Estas anomalías tienen su origen en el desarrollo embrionario, porque el brote ureteral no logra formarse desde el conducto mesonéfrico o porque se detiene su desarrollo antes de que entre en contacto con el blastema metanéfrico. Los determinantes genéticos del desarrollo de la yema ureteral y las causas de sus anomalías se están dilucidando y se sabe que la señalización de GDNF a través del receptor RET suele ser necesaria (Michos, *et al*, 2010). En cualquier caso, el resultado final de una yema ureteral atrésica es un riñón ausente o displásico poliquístico. El riñón poliquístico suele ser unilateral y asintomático, y carecer de importancia clínica. En casos raros, puede relacionarse con hipertensión, infección o tumor. El reflujo contralateral vesicoureteral es común, y muchos médicos recomiendan una cistouretrografía de micción como parte del trabajo inicial. Se ha producido preocupación acerca del riesgo de cáncer en estos casos; sin embargo, la preponderación de la evidencia sugiere ahora que no se necesita tratamiento y que, por supuesto, no es necesario el seguimiento, desde el punto de vista urológico (Onal y Kogan, 2006).

DUPLICACIÓN DEL URÉTER

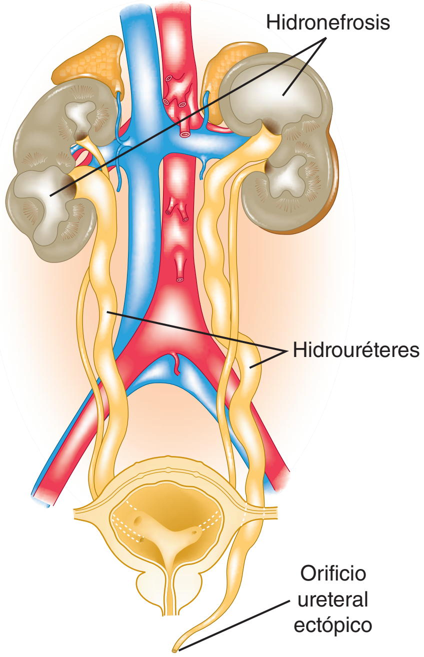
La duplicación completa o incompleta del uréter es una de las malformaciones congénitas más comunes de las vías urinarias. Nation (1944) encontró alguna forma de duplicación del uréter en 0.9% de una serie de autopsias. El tratamiento ocurre con más frecuencia en mujeres que en hombres y a menudo es bilateral.

El tipo incompleto (Y) de duplicación es causado por ramificación de la yema ureteral antes de que alcance el blastema metanéfrico. En casi ningún caso, esta anomalía está relacionada con alguna anomalía clínica. Sin embargo, pueden ocurrir trastornos de la peristalsis cerca del punto de unión (figura 37.1).

En la duplicación completa del uréter, la presencia de dos yemas ureterales lleva a la formación de dos uréteres separados por completo y dos pelvis renales separadas. Debido a que el uréter al segmento superior surge de la posición cefálica en el conducto mesonéfrico, permanece unida al conducto mesonéfrico más tiempo y, por tanto, migra más lejos, terminando en posición medial e inferior al uréter que drena al segmento inferior (ley de Weigert-Meyer). Por tanto, el uréter que drena el segmento superior puede migrar en sentido demasiado caudal y volverse ectópico y obstruido, mientras que el uréter que drena en el segmento inferior puede terminar en sentido lateral y tener un túnel intravesical corto que lleva a reflujo vesicoureteral (figura 37.2) (Tanagho, 1976). Mediante estudios más recientes se ha sugerido que la apoptosis de las células del conducto néfrico es esencial para la separación del uréter del conducto de Wolff; si no ocurre esto, se produce uréter ectópico (Mendelsohn, 2009). Más aún, el seno urogenital es el que induce esta apoptosis y separación y, al parecer, en algunos casos la yema ureteral superior puede estar demasiado lejos del seno urogenital como para recibir la señal, por lo que no se separa del conducto de Wolff.



▲ **Figura 37.1.** Duplicación del uréter. Tipo incompleto (Y) con hidronefrosis del polo inferior del riñón izquierdo. Puede presentarse reflujo ureteroureteral (yo-yo) y ser responsable del aspecto radiográfico.



▲ **Figura 37.2.** Duplicación del uréter. Duplicación completa con reflujo al polo inferior del riñón derecho y cicatrización pielonefrítica crónica. El uréter del polo superior del riñón izquierdo es ectópico, y su parénquima renal relacionado suele ser displásico.

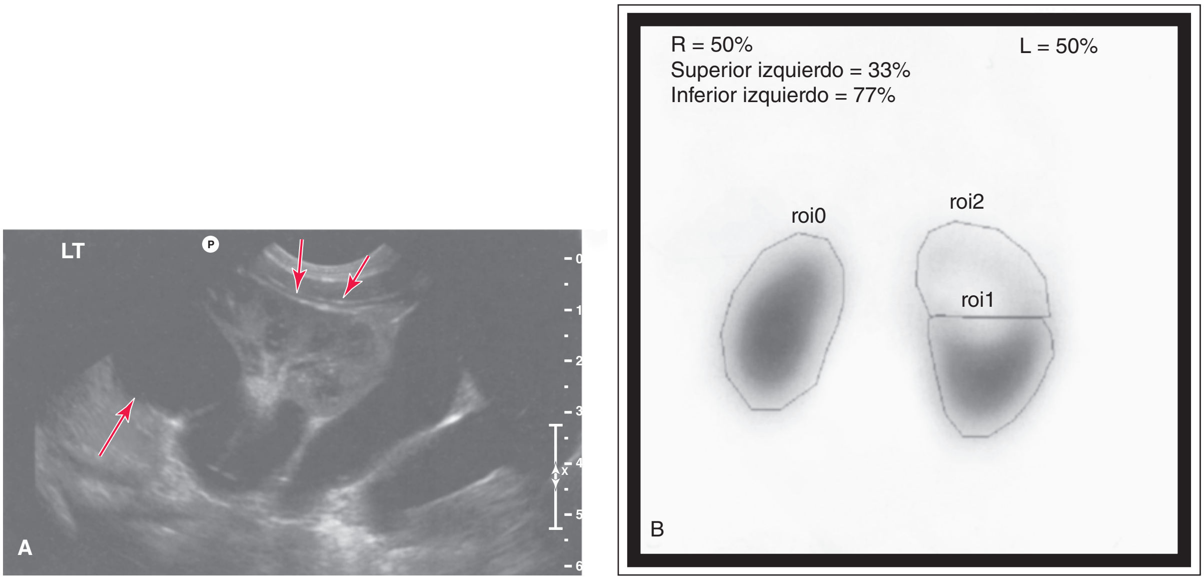
Aunque muchos pacientes con duplicación del uréter son asintomáticos, una presentación común son infecciones persistentes o recurrentes. En mujeres, el uréter al polo superior puede ser ectópico, con una apertura distal al esfínter externo o aun fuera de las vías urinarias. Estos pacientes tienen síntomas clásicos: incontinencia caracterizada por goteo constante y, al mismo tiempo, un patrón normal de micción. En hombres, debido a que el conducto mesonéfrico se convierte en los conductos deferentes y las vesículas seminales, el uréter ectópico siempre es proximal al esfínter externo, y no se presenta la incontinencia relacionada. En años recientes, la ultraecografía prenatal ha llevado al diagnóstico en muchos neonatos asintomáticos.

En la actualidad, la ecografía es el estudio de elección para estos niños. Por lo general, se ven un polo superior hidronefrótico y un uréter distal dilatado y, además, se puede evaluar con rapidez el grosor parenquimatoso y la presencia de un ureterocele u otras anomalías de la vejiga. Una cistouretrografía de micción es importante para determinar la presencia de reflujo vesicouretral y confirmar la presencia de un ureterocele. La gammagrafía renal (sobre todo con ^{99m}Tc-ácido dimercaptosuccínico) es útil para estimar el grado de función renal en cada segmento (figura 37.3).

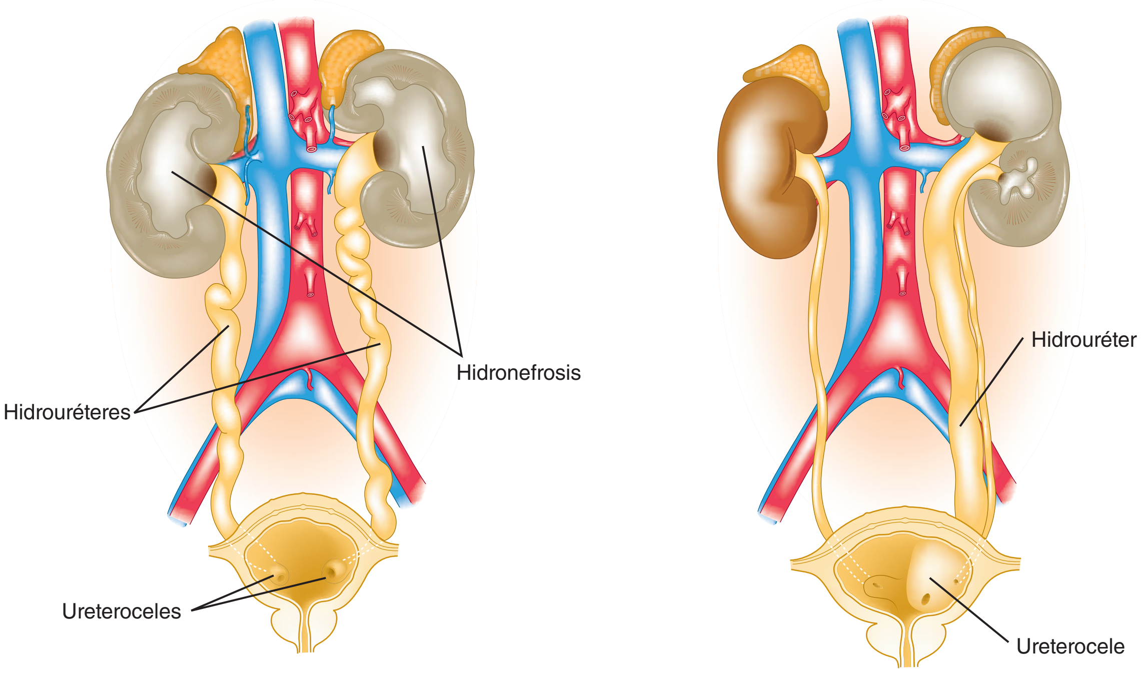
El tratamiento del reflujo es controversial (capítulo 40), pero no debe verse influido por la presencia de duplicación ureteral. Grados más bajos de reflujo suelen tratarse por medios médicos; y grados más elevados es probable que necesiten cirugía. Debido a las variaciones anatómicas, existen muchas opciones quirúrgicas. Si hay obstrucción del polo superior o ectopia, casi siempre se requiere cirugía. Se han recomendado diversos métodos quirúrgicos (Belman, *et al.*, 1974). Si la función renal en un segmento es muy deficiente, la heminefrectomía es el procedimiento más apropiado. Como un esfuerzo por preservar el parénquima renal, los tratamientos mediante pieloureterostomía, ureteroureterostomía y reimplantación ureteral resultan apropiados (Amar, 1970, 1978). Esto puede hacerse por laparoscopia o cirugía abierta (Lowe, *et al.*, 2008; Prieto, *et al.*, 2009).

URETEROCELE

Un ureterocele es la formación de un saco de la parte terminal del uréter (figura 37.4). Puede ser intravesical o ectópico; en el último caso, una parte se encuentra en el cuello de la vejiga o en la uretra. Los ureteroceles intravesicales están relacionados más a menudo con uréteres solitarios, mientras que los ectópicos casi siempre afectan al polo superior de los uréteres duplicados. Los ureteroceles ectópicos son cuatro veces más comunes que los intravesicales (Snyder y Johnston, 1978). El ureterocele se presenta con


LT
P
0
1
2
3
4
5
6
A
R = 50%
L = 50%
Superior izquierdo = 33%
Inferior izquierdo = 77%
roi0
roi2
roi1
B

▲ **Figura 37.3.** Riñón izquierdo duplicado. ***A:*** ecografía que muestra hidronefrosis marcada del polo superior izquierdo (*flecha larga*) en continuidad con un uréter largo y tortuoso. El polo inferior del riñón está bien preservado (*flechas pequeñas*). ***B:*** gammagrafía con ^{99m}Tc-DMSA que muestra la función relativa de los diferentes segmentos renales.


Hidronefrosis
Hidrouréteres
Ureteroceles
Hidrouréter
Ureterocele

▲ **Figura 37.4.** Ureterocele. ***Izquierda:*** ureterocele ortotópico relacionado con un solo uréter. ***Derecha:*** ureterocele relacionado con duplicación ureteral y mal funcionamiento del polo superior del riñón.

siete veces más frecuencia en niñas que en niños, y casi 10% de los casos son bilaterales. Formas leves de ureteroceles se encuentran de manera ocasional en adultos examinados por causas no relacionadas.

El ureterocele se ha atribuido a canalización retardada o incompleta de la yema ureteral que lleva a una obstrucción prenatal temprana y a expansión de la yema ureteral antes de su incorporación en el seno urogenital (Tanagho, 1976). La dilatación quística se forma entre las capas musculares superficial y profunda del trígono vesical. Los ureteroceles grandes pueden desplazar a los otros orificios, interferir con el soporte muscular de la vejiga o aun obstruir la salida de ésta. Casi siempre hay hidroureteronefrosis significativa, y puede encontrarse un segmento displásico del polo superior del riñón en relación con un ureterocele.

Los datos clínicos varían de manera considerable. En el pasado, los pacientes se presentaban con infección, obstrucción de la salida vesical o incontinencia (y en raras ocasiones un ureterocele podría prolapsar a través de la uretra femenina). Sin embargo, casi todos los casos actuales se diagnostican mediante ecografía materna prenatal. Después del nacimiento, deben obtenerse ecografía y cistouretrografía de micción. La primera confirma el diagnóstico y define la anatomía renal y la segunda muestra si hay reflujo en el polo inferior o el uréter contralateral (figuras 37.5 y 37.6). La imagenología renal es útil para estimar la función renal y la combinación de datos es crítica para la planeación del tratamiento.

Éste debe ser individualizado. Se ha reconocido que la incisión transuretral es el procedimiento definitivo en muchos casos, sobre todo en pacientes con ureteroceles intravesicales y tal vez sea el tratamiento inicial en neonatos. Cuando se necesita una operación abierta, el procedimiento debe elegirse con base en la ubicación anatómica del meato ureteral, la posición del ureterocele, y el grado de hidroureteronefrosis y disfunción renal. En general, las opciones van de heminefrectomía y ureterectomía a escisión del ureterocele, reconstrucción vesical y reimplantación ureteral. Cuando el ureterocele es ectópico, el tratamiento definitivo a menudo incluye escisión del ureterocele y reconstrucción (Wang, 2008). A menudo, se requiere más de un procedimiento.

ORIFICIO URETERAL ECTÓPICO

Aunque un orificio ureteral ectópico suele presentarse con más frecuencia en relación con uréter duplicado (consúltense las secciones anteriores), sí se presentan uréteres ectópicos únicos. Son causados por un retardo o falla en la separación de la yema ureteral del conducto mesonéfrico durante el desarrollo embrionario. Una vez más, las determinantes genéticas de estas anomalías se están definiendo, pero por lo menos la señalización de GDNF por vía del receptor RET es necesaria y la apoptosis del conducto néfrico común es crítica (Michos, *et al.*, 2010). En términos anatómicos, la anomalía primaria puede ser una yema ureteral con ubicación anormal; que también explica la elevada incidencia de riñones displásicos relacionada con uréteres ectópicos únicos.

La imagen clínica varía de acuerdo con el género del paciente y la posición de la apertura ureteral. A los niños se les ve debido a infección de las vías urinarias o epididimitis. En esos casos, el uréter puede drenar de manera directa en los conductos deferentes o la vesícula seminal. En niñas, el orificio ureteral puede estar en la uretra, vagina o perineo. Aunque puede haber infección presente, la incontinencia es la regla. El goteo continuo a pesar de la micción normal es patognomónico, pero el tenesmo vesical y la incontinencia debida a éste pueden confundir el diagnóstico.

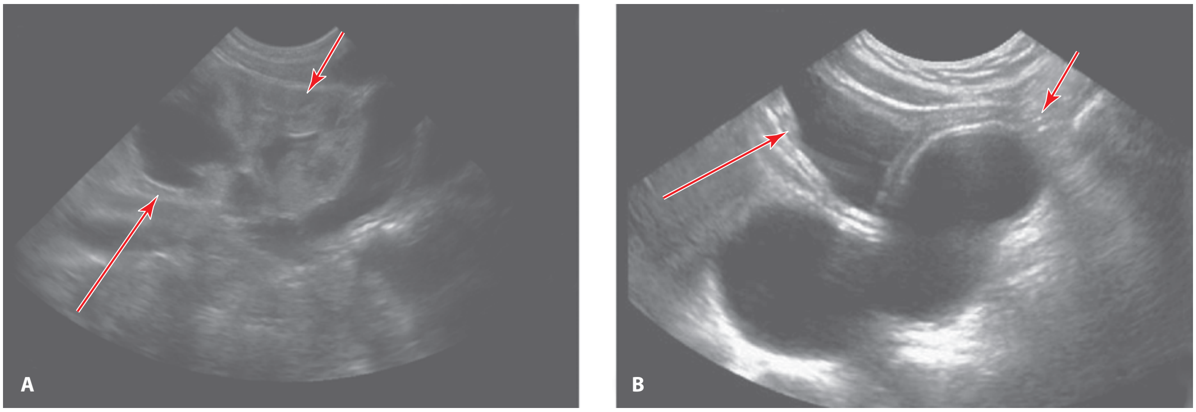


Figura 37.5. Ureterocele en una niña con duplicación. ***A:*** ecografía que muestra hidronefrosis marcada del polo superior derecho (*flecha larga*). El polo inferior del riñón está bien preservado (*flecha pequeña*). ***B:*** en contraste con un uréter ectópico, el uréter derecho distal dilatado termina en un ureterocele grande (*flecha pequeña*) dentro de la vejiga (*flecha larga*).

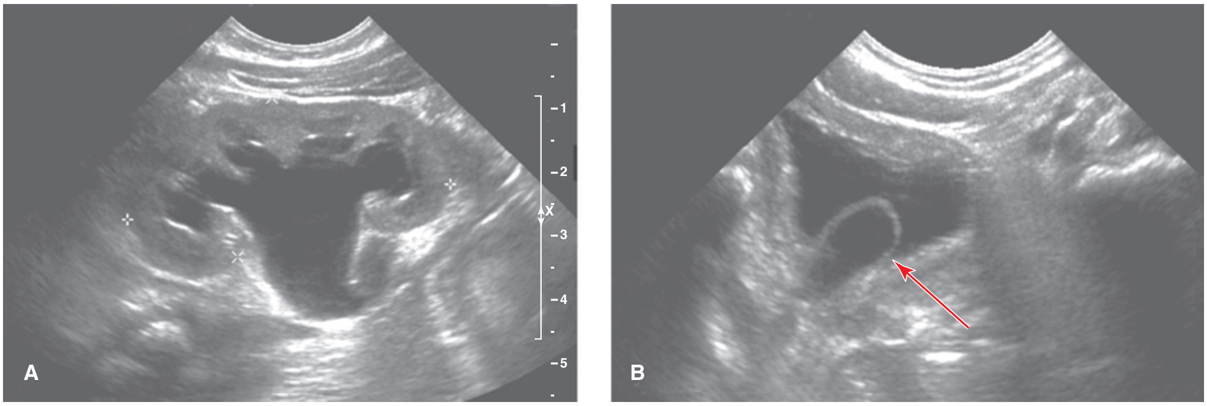


Figura 37.6. Ureterocele en un niño con un solo sistema. ***A:*** ecografía que muestra hidronefrosis derecha moderada con un uréter proximal dilatado. ***B:*** el uréter distal derecho termina en un pequeño ureterocele ortotópico dentro de la vejiga (*flecha*).

La ecografía y la cistouretrografía de micción ayudan a delimitar el problema. Si el uréter es ectópico a la uretra, el uréter ectópico puede verse en la placa de la cistouretrografía de micción (figura 37.7). Sin embargo, debido a que un riñón ectópico puede ser delgado y encontrarse en un lugar anormal, tal vez sea difícil encontrarlo mediante ecografía, y tal vez se necesite resonancia magnética nuclear, cistoscopia o laparoscopia para conformar el diagnóstico (Lipson, *et al.*, 2008). Durante la cistoscopia, puede verse un hemitrígono y el orificio ectópico puede visualizarse de manera directa o mostrarse mediante sondaje retrógrado. La cicatrización renal también es útil para estimar la función renal relativa. Como en los ureteroceles y la duplicación del uréter, la imagen clínica y el grado de función renal determinan el método terapéutico.

ANOMALÍAS DE LA POSICIÓN URETERAL

El uréter retrocavo (también denominado circuncavo y poscavo) es un trastorno raro en que un uréter con embriología normal queda atrapado detrás de la vena cava debido a persis-

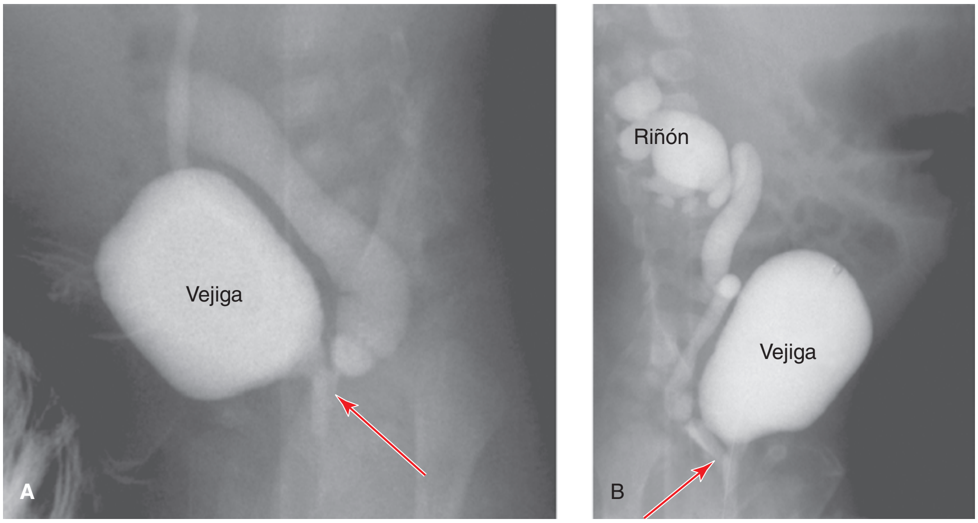


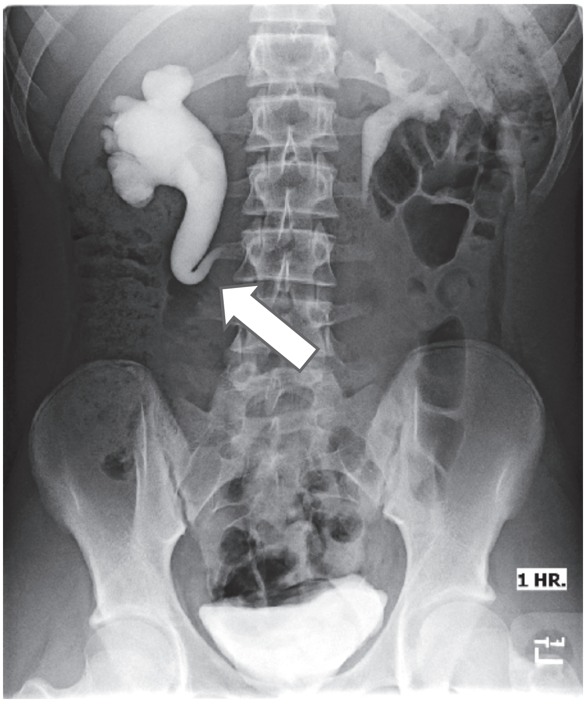
Figura 37.7. Uréter ectópico. ***A:*** cistouretrografía de micción en un niño que muestra micción en la uretra posterior con reflujo en un uréter muy dilatado, visto al entrar en la uretra prostática (*flecha*). ***B:*** cistouretrografía de micción en una niña que muestra micción con reflujo en un uréter muy dilatado y que continúa todo el camino hasta un polo inferior dilatado del riñón derecho. Obsérvese que el uréter es ectópico, entrando en la uretra proximal (*flecha*).

tencia anormal de la vena subcardinal derecha (en oposición a la supracardinal). Esto fuerza al uréter derecho a rodear la vena cava por atrás. El uréter desciende de manera normal casi al nivel de L3, donde se curva hacia arriba en la forma de una J invertida para pasar detrás y alrededor de la vena cava (figura 37.8). Por lo general, se produce obstrucción.

El diagnóstico de uréter retrocavo aún se hace en algunos casos mediante urografía intravenosa. Sin embargo, debido a que la ecografía suele ser la que se realiza primero, el radiólogo debe sospechar la anomalía con base en un uréter proximal dilatado (pero no distal). En la actualidad, como estudio único, la resonancia magnética nuclear puede ser la mejor alternativa para delimitar con claridad y de manera incruenta la anatomía. La reparación quirúrgica del uréter retrocavo, cuando está indicada, consiste en dividir el uréter (de preferencia a través de la parte dilatada), llevar hacia delante el uréter distal desde atrás de la vena cava y reanastomosarlo en el extremo proximal. El procedimiento se ha realizado mediante laparoscopia para reducir la morbididad (Bagheri, 2009).

OBSTRUCCIÓN DE LA UNIÓN URETEROPÉLVICA

En niños, la obstrucción primaria del uréter suele ocurrir en las uniones ureteropélvica o ureterovesical (figura 37.9). La obstrucción de la unión ureteropélvica es, tal vez, la anomalía congénita más común del uréter. Se ve con más frecuencia en niños que en niñas (relación 5:2), pero en épocas recientes se ha descubierto que en adultos es más común en hombres que en mujeres (Capello, 2005). En casos unilaterales se encuentra con más frecuencia en el lado izquierdo que en el derecho (relación 5:2). La obstrucción bilateral ocurre en 10 a 15% de los casos y es muy común en lactantes (Johnston, *et al.*, 1977). La anomalía puede ocurrir en varios miembros de la misma familia, pero no muestra un claro patrón genético.

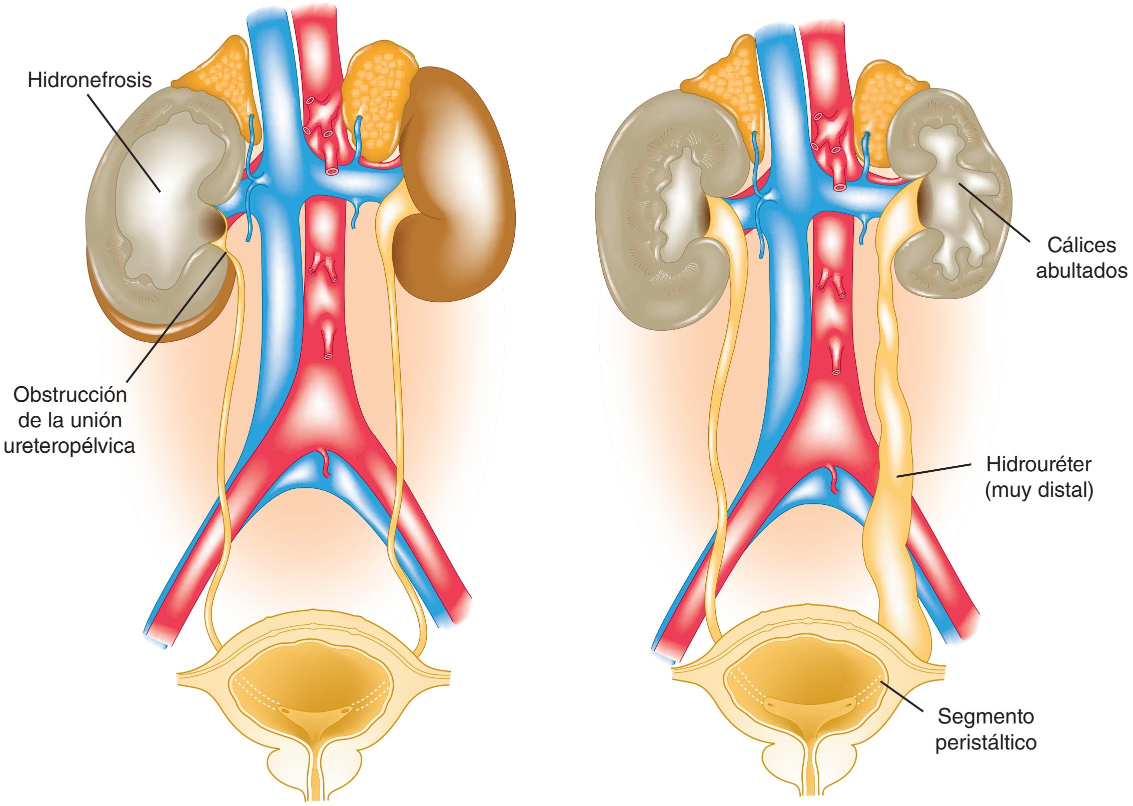


▲ **Figura 37.8.** Uréter retrocavo. Urografía intravenosa que muestra el aspecto clásico de un gancho en J del uréter detrás de la vena cava inferior (*flecha*).

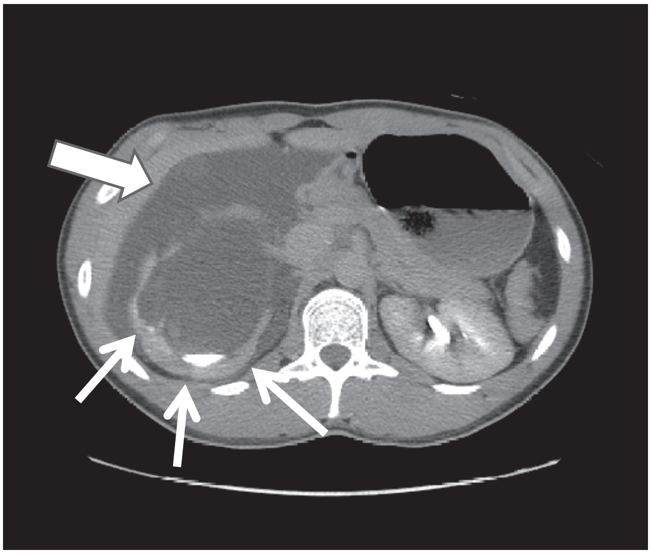
La causa exacta de la obstrucción de la unión ureteropélvica a menudo no queda clara. Se han visto pólipos y válvulas ureterales, pero son raros. Casi siempre hay angulación y torcedura de la unión de la pelvis renal dilatada y el uréter. Por sí solo, esto puede causar obstrucción, pero no queda claro si es primaria o sólo secundaria a otra lesión obstructiva. La verdadera estenosis se encuentra en muy pocas ocasiones; sin embargo, un uréter de pared delgada, hipoplásico proximal se observa con frecuencia. En esta área se encuentran cambios histológicos y ultraestructurales y pueden ser responsables de peristalsis anormal a través de la unión ureteropélvica e interferencia consecuente con micción pélvica (Hanna, *et al.*, 1976). La investigación básica actual sugiere que la menor señalización de BMP4 lleva a disrupción de la inversión de músculo liso en el uréter y puede intervenir en ella (Wang, 2009). Además, al parecer hay una sobreexpresión de matriz extracelular y menor cantidad de nervios (Kaya, *et al.*, 2010). Otros dos datos que se ven en ocasiones en la operación son un origen alto del uréter en relación con la pelvis renal y una relación anormal del uréter proximal con una arteria renal del polo inferior. Es debatible si estos datos son la causa o el resultado de la dilatación pélvica, pero Stephens (1982) ha sugerido que la rotación anormal de la pelvis renal permite que el uréter quede atrapado en los vasos sanguíneos del polo inferior del riñón, llevando al final de cuentas a obstrucción. Mediante el uso de estudios cuidadosos en el momento de la operación, es posible definir si la lesión principal es intrínseca o extrínseca (Johnston, 1969; Koff, *et al.*, 1986).

Los datos clínicos varían, dependiendo de la edad del paciente al momento del diagnóstico. Ahora se diagnostican muchos casos *in utero*. Tienden a ser, sobre todo, lesiones intrínsecas y muchas se resuelven de manera espontánea. Más adelante, dolor y vómito son los síntomas más comunes; sin embargo, también se ven hematuria e infección urinaria. Unos cuantos pacientes tienen complicaciones como cálculos, traumatismo al riñón hipertrófico (figura 37.10) o (en raras ocasiones) hipertensión. Casi todas las de este último tipo son lesiones extrínsecas, pero no queda claro si se originaron de problemas intrínsecos anteriores en el desarrollo.

El diagnóstico se hace con más frecuencia mediante ecografía. En casos equívocos, es útil la gammagrafía diurética o (en raras ocasiones) la urografía anterógrada con estudios de presión y flujo (Thrall, *et al.*, 1981; Whitaker, 1973) (figura 37.11). Muchos cirujanos consideran una cistouretrografía de micción como una parte de rutina del tra-



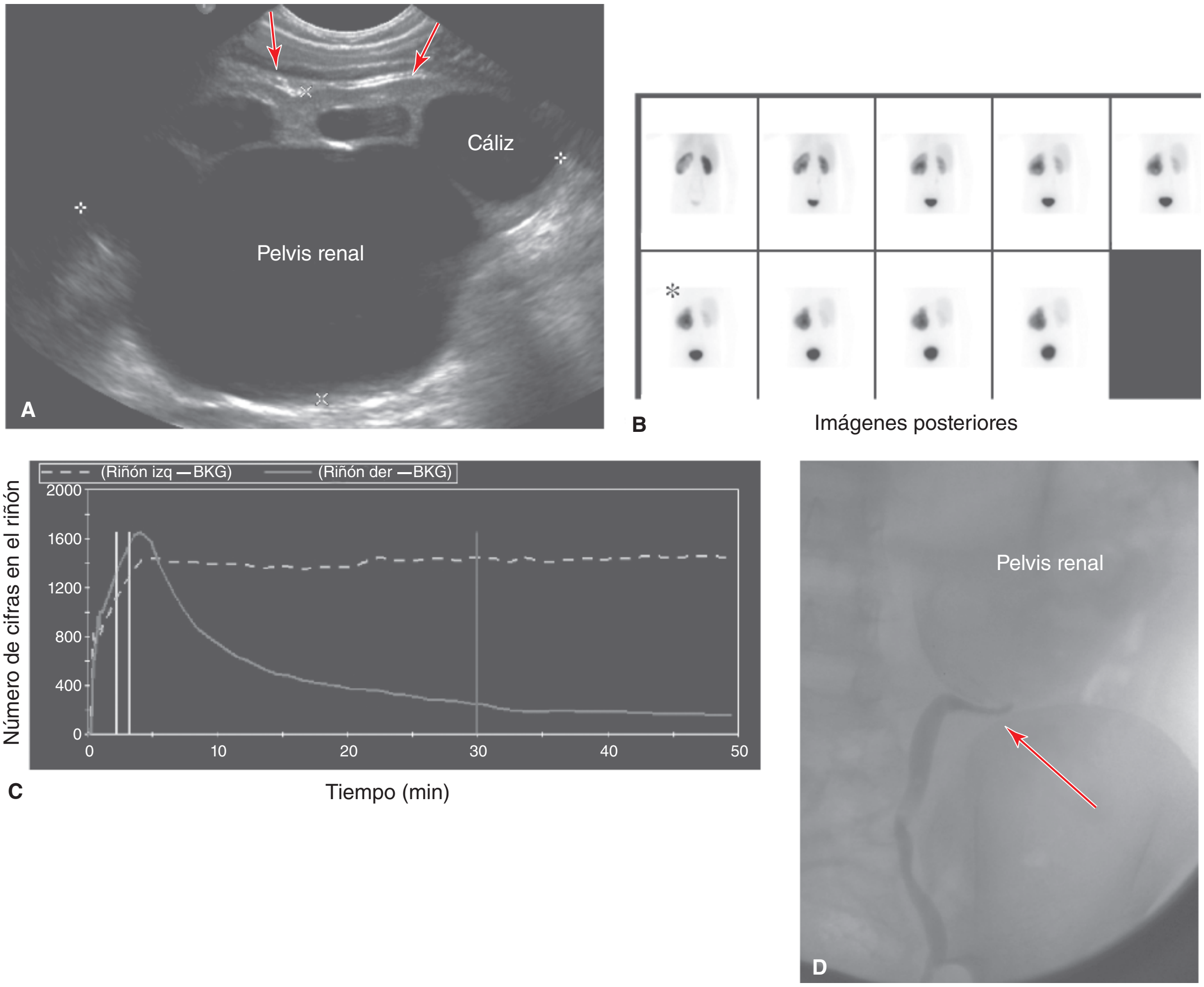
▲ **Figura 37.9.** Obstrucción ureteral congénita. ***Izquierda:*** obstrucción de la unión ureteropélvica derecha con hidronefrosis. ***Derecha:*** obstrucción de la unión ureterovesical izquierda (megauréter obstruido) con hidroureteronefrosis.



▲ **Figura 37.10.** Obstrucción de la unión ureteropélvica descubierta después de traumatismo. CT en un joven de 18 años de edad realizada después de traumatismo abdominal que muestra un riñón derecho muy hidronefrótico (*flechas pequeñas*) y un urinoma debido a la extravasación urinaria a partir de la ruptura de la pelvis renal (*flecha larga*).

bajo prequirúrgico, porque los datos radiográficos en el reflujo vesicoureteral pueden ser similares a los de la obstrucción de la unión ureteropélvica. Este hecho resulta relevante, sobre todo cuando el uréter se ve bien, está dilatado (o ambos) debajo de la unión ureteropélvica.

La obstrucción sintomática de la unión ureteropélvica debe tratarse por medios quirúrgicos. Debido a que la mayor parte de los casos se detectan ahora mediante hidronefrosis en la ecografía prenatal y a que los lactantes son asintomáticos, se vuelve relevante evaluar la importancia de la hidronefrosis. Por una parte, la cirugía temprana puede prevenir infecciones futuras de vías urinarias, cálculos u otras complicaciones; por otra parte, muchos de los pacientes podrían pasar toda su vida sin experimentar una consecuencia de la hidronefrosis. Ésta sigue siendo un área de considerable controversia. Se recomienda la cirugía temprana para pacientes que tienen riñones con función reducida, hidronefrosis masiva, infección o cálculos. Se considera que la vigilancia no quirúrgica con buen seguimiento es segura, aunque casi 25% de los pacientes requieren, al final, reparación quirúrgica por dolor, infección urinaria o función renal reducida en la resonancia magnética nuclear repetida. Médicos y científicos están buscando biomarcadores de obstrucción, el análisis del proteoma urinario parece promisorio (Drube, *et al.*, 2010). Este tema sigue causando controversia,



▲ **Figura 37.11.** Obstrucción de la unión ureteropélvica después de hidronefrosis prenatal. ***A:*** ecografía que muestra hidronefrosis marcada con una pelvis renal grande y cálices dilatados. Hay cierta preservación de parénquima renal (*flechas*). ***B:*** imágenes tomadas cada 5 minutos de gammagrafía renal diurética con ^{99m}Tc-MAG-3 que muestra buena función en el riñón izquierdo, pero hidronefrosis y drenado lento del riñón. El *asterisco* indica cuando se administra furosemida. Resulta notorio que no haya aumento en el drenado del riñón izquierdo después de furosemida. ***C:*** curvas de tiempo y actividad calculadas mediante computadora, a partir de las imágenes de la gammagrafía. Ambos riñones tienen buena función (cifras altas en los dos primeros minutos). El riñón derecho (*línea sólida*) excreta con rapidez el radioisótopo. Hay mal drenado del riñón izquierdo (*línea punteada*). ***D:*** pielografía retrógrada que muestra un uréter normal con obstrucción en la unión ureteropélvica (*flecha*) y una pelvis renal grande arriba de la obstrucción.

pero hay algunos datos que sugieren que el tratamiento en la infancia temprana reduce el riesgo de obstrucción de la unión ureteropélvica en adultos (Capello, 2005).

Debido a las variaciones anatómicas, ningún procedimiento por sí solo es suficiente para todas las situaciones (Smart, 1979). Sin importar la técnica usada, todas las reparaciones que se hacen con éxito tienen en común la creación de una unión ureteropélvica dependiente y con forma de embudo de calibre adecuado. Aunque la preservación de la unión ureteropélvica intacta es factible en algunas circunstancias, cuando la obstrucción es causada, al parecer, por un segmento discinético de uréter proximal, la operación más popular es una pieloureteroplastia desmembrada (Anderson, 1963). Esta última es favorecida cuando el uréter proximal cuelga sobre un vaso sanguíneo del polo inferior. Cuando hay una pelvis renal extrarrenal dilatada, la pieloureteroplastia desmembrada puede combinarse con una plastia Y-V de Foley para crear una unión ureteropélvica con mayor forma de embudo (Foley, 1937). Los procedimientos de colgajo pélvico (Culp y DeWeerd, 1951; Scardino y Prince, 1953) son adecuados para casos en que la unión ureteropélvica ha permanecido en una posición dependiente, a pesar de dilatación pélvica significativa. También tienen la ventaja de interferir menos con la irrigación sanguínea ureteral; esto es muy relevante cuando la cirugía ureteral distal (como la reimplantación ureteral) está contemplada en el futuro. En casi todos los centros, la pieloureteroplastia desmembrada es el procedimiento a seguir en reparaciones.

La plastia Y-V y las técnicas de colgajo son útiles en el tratamiento de obstrucciones de la unión ureteropélvica en riñón en herradura o pélvico, en que la anatomía puede prevenir la creación de unión ureteropélvica dependiente, si se intenta una técnica desmembrada. El uso de sondas de endoprótesis y derivación proximal en el momento de la pieloplastia ha estado sujeto a debate, y el problema no se ha resuelto. Se han reportado excelentes resultados con y sin endoprótesis y derivaciones (Smith, *et al.*, 2002).

El pronóstico suele ser bueno. En varias series grandes, el índice reportado de reoperación ha sido de sólo 2 a 4%, pero el aspecto radiográfico posquirúrgico del área puede ser desalentador. Puede haber mejoría marcada cuando una pelvis extrarrenal grande ha evitado la distorsión masiva de los cálices; sin embargo, en casi todos los casos, persiste una deformidad considerable, a pesar de un drenado adecuado del riñón. Más aún, suele ser muchos años antes de que el aspecto radiográfico mejore.

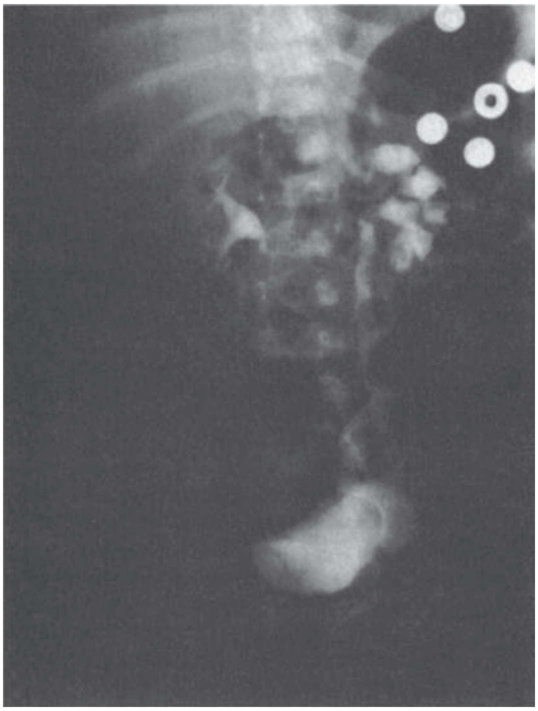
El desplazamiento progresivo a una cirugía con invasión mínima ha producido varias tendencias en la reparación de obstrucciones de la unión ureteropélvica. Puede realizarse una endopielotomía percutánea o por ureteroscopia y tratar el problema al hacer una incisión de manera directa a través de la obstrucción, incluyendo una endoprótesis en el área y permitiendo la curación mediante intención secundaria. La técnica es similar a la reportada por Davis (1943), pero se hace de manera completa por vía endoscópica. Por desgracia, el índice de éxito es de sólo 80 a 85% cuando mucho, y en la actualidad se usa sobre todo para casos en que ha fallado una reparación inicial. Otra indicación seleccionada es cuando hay cálculos en el riñón con obstrucción en la unión ureteropélvica. Ambos trastornos pueden tratarse con un procedimiento endoscópico. Sin embargo, estos procedimientos han sido suplantados en gran medida por la reparación laparoscópica. En particular, el crecimiento notable de la cirugía urológica asistida por robots ha permitido que muchos cirujanos se vuelvan más eficientes con la pieloplastia asistida por robot, que se ha vuelto una opción viable. Sigue siendo poco claro si los resultados a largo plazo son tan buenos como los procedimientos abiertos, pero hay una clara tendencia a realizar una cantidad creciente de reparaciones de esta manera. Aunque la morbididad de la cirugía abierta está decreciendo, los índices de éxito con los métodos laparoscópicos y robóticos son comparables y, al parecer, los padres prefieren el método robótico (Braga, *et al.*, 2009; Chacko, *et al.*, 2006; Freilich, *et al.*, 2010).

MEGAURÉTER OBSTRUIDO

La obstrucción en la unión ureterovesical es cuatro veces más común en niños que en niñas. Puede ser bilateral y suele ser asimétrica. El uréter izquierdo suele intervenir un poco más que el derecho.

La embriogénesis de la lesión es incierta. Resulta claro que en casi ningún caso hay estenosis en la unión ureterovesical. En el procedimiento quirúrgico, suele pasarse un catéter o una sonda retrógrada por el área de obstrucción. La observación de cerca, ya sea durante la operación o mediante fluoroscopia, revela una falla en el uréter distal para transmitir la onda peristáltica normal, lo que produce una obstrucción funcional. Más aún, en la fluoroscopia se ve peristalsis retrógrada. Esto transmite presiones anormales al riñón, lo que produce dilatación de cálices fuera de proporción con la dilatación pélvica renal. Los datos histológicos incluyen un exceso de fibras de músculo circular y colágeno en el uréter distal que puede ser la causa del problema (Tanagho, *et al.*, 1970). Los estudios ultraestructurales muestran que esta obstrucción tiene un aspecto similar a la obstrucción de la unión ureteropélvica.

En la actualidad, casi todos los casos se descubren en la ecografía prenatal. Por lo general, ésta muestra la configuración patognomónica de un uréter distal dilatado, un uréter proximal menos dilatado, una pelvis renal de aspecto más o menos normal y cálices redondeados, fuera de proporción con la pelvis renal (figura 37.12).



▲ **Figura 37.12.** Megauréter obstruido. Estudio de seguimiento en un niño de 9 meses de edad con hidronefrosis unilateral detectada por ecografía *in utero*. La urografía intravenosa muestra la configuración clásica de un uréter distal dilatado, un uréter proximal menos dilatado y cálices abultados.

Antaño se suponía que la cirugía estaba indicada en casi todos los casos. La reimplantación ureteral con escisión del uréter distal es curativa. Debido a la excesiva dilatación del uréter, tal vez sea necesario el adelgazamiento o el plegado ureteral (Ehrlich, 1985; Hanna, 1982; Hendren, 1969). Debido a que el músculo ureteral suele estar sano, estos casos tienen un excelente pronóstico. Sin embargo, en años recientes, se ha vuelto obvio que por lo menos 50% de los casos tienen resolución espontánea. Un periodo de observación es casi siempre apropiado cuando el diagnóstico se hace en un paciente asintomático (Baskin, *et al.*, 1994; Chertin, *et al.*, 2008). Debido al riesgo elevado de infección, se recomienda 1 a 2 años de antibióticos profilácticos en neonatos.

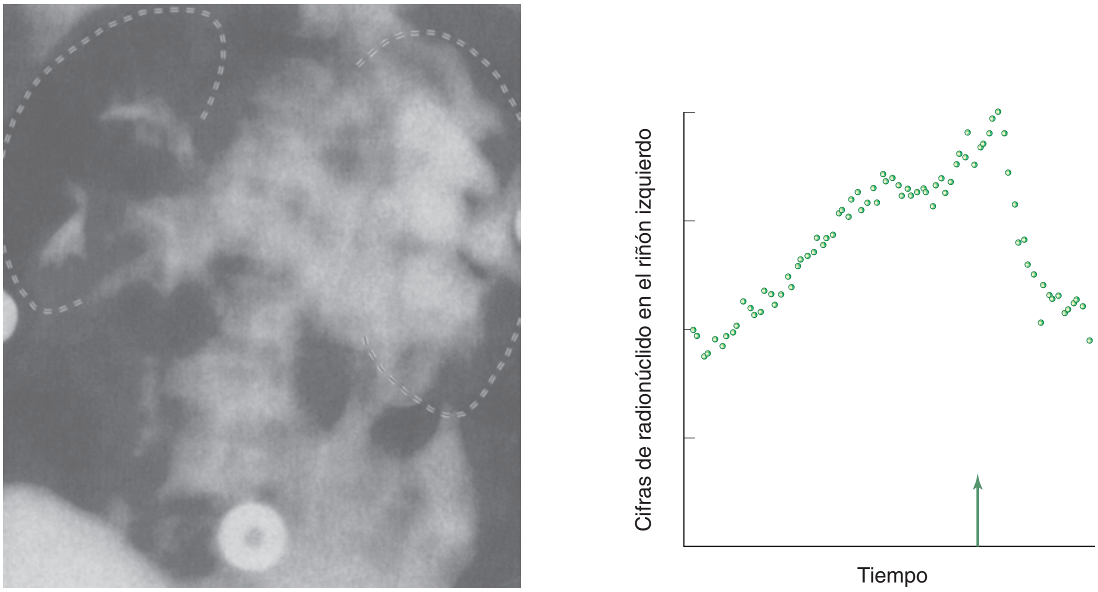
DILATACIÓN DE LAS VÍAS URINARIAS SUPERIORES SIN OBSTRUCCIÓN

No se debe suponer que todas las vías urinarias superiores dilatadas están obstruidas. Una cistouretrografía de micción es una parte esencial de la evaluación, no sólo para descartar reflujo sino también para asegurar que no haya anomalías de las vías urinarias inferiores responsables de la dilatación de las vías urinarias superiores. Otras causas en que el diagnóstico puede ser difícil incluyen dilatación residual en un sistema con obstrucción previa, dilatación relacionada con infección bacteriana (que se presume relacionada con un efecto directo de endotoxina en la musculatura ureteral), hidronefrosis neonatal y poliuria prolongada en pacientes con diabetes insípida.

En estos casos, las investigaciones usuales tal vez no proporcionen información suficiente. Una gammagrafía renal diurética resulta muy útil para distinguir entre la dilatación no obstructiva de la que sí lo es y en determinar si ha ocurrido lesión de la función renal (figura 37.13) (Thrall, *et al.*, 1981). Sin embargo, el procedimiento debe realizarse con cuidado, porque problemas técnicos pueden confundir los resultados (Gungor, *et al.*, 2002; Nguyen, *et al.*, 1997). El uso de la punción renal percutánea suele ser benéfico; en el sistema dilatado, conlleva riesgos mínimos, lo que hace factibles la urografía anterógrada y los estudios de presión y flujo en casos seleccionados. La medición de la presión pélvica renal durante la infusión de solución salina en la pelvis renal a velocidades elevadas (10 ml/min) (*la prueba de Whitaker*) puede ayudar a diferenciar dilatación no obstructiva de la que sí lo es (Wolk y Whitaker, 1982). Por desgracia, no hay una verdadera prueba de referencia y estos estudios no siempre coinciden; el juicio clínico no siempre es el árbitro final.

ENFERMEDADES ADQUIRIDAS DEL URÉTER

Casi todas las enfermedades adquiridas del uréter son de naturaleza obstructiva. Aunque se les ve con frecuencia, su incidencia real es desconocida. Sus manifestaciones clínicas, sus efectos en el riñón, las complicaciones y el tratamiento son similares a los descritos antes. Las lesiones pueden dividirse de manera amplia en intrínsecas y extrínsecas.



▲ **Figura 37.13.** Dilatación de las vías urinarias superiores. ***Izquierda:*** tres meses después de la resección de las válvulas uretrales posteriores, la hidronefrosis en el riñón derecho se ha resuelto por completo. El sistema colector izquierdo permanece dilatado. (Las *líneas de guiones* delinean los riñones.) ***Derecha:*** gammagrafía renal diurética que se realizó para determinar si había obstrucción ureteropélvica o ureterovesical secundaria. La gammagrafía muestra "lavado" claro del radionúclido después de la inyección de furosemida (*flecha*). No hay obstrucción significativa.

Obstrucción ureteral intrínseca

Las causas más comunes de obstrucción ureteral intrínseca son las siguientes:

1. Cáculos ureterales (consúltese el capítulo 17).
2. Tumores de células de transición del uréter (consúltese el capítulo 21).
3. Cambios inflamatorios crónicos de la pared ureteral (por lo general, debidos a tuberculosis o esquistosomiasis) que llevan a contractura o peristalsis insuficiente (consúltese el capítulo 15 y las figuras 15.2 y 15.4).

Obstrucción ureteral extrínseca

Las causas más comunes de obstrucción ureteral extrínseca son las siguientes:

1. Estreñimiento considerable con obstrucción de la vejiga, se ve sobre todo en niños, pero también en mujeres adultas.
2. Obstrucción secundaria debida a torceduras o fibrosis alrededor de uréteres redundantes. El proceso primario es obstrucción distal o reflujo masivo.
3. Trastornos ginecológicos benignos, como endometriosis o síndrome de venas ováricas derechas.
4. Infiltración neoplásica local relacionada con carcinoma cervical, vesical o prostático.
5. Linfadenopatía pélvica relacionada con tumores metastásicos.
6. Lesiones ureterales iatrogénicas, sobre todo después de cirugía pélvica extensa (figura 37.14) y también después de radioterapia extensa.
7. Fibrosis retroperitoneal.

FIBROSIS RETROPERITONEAL (FASCITIS RETROPERITONEAL, FIBROPLASIA RETROPERITONEAL CRÓNICA, ENFERMEDAD DE ORMOND)

Uno o ambos uréteres pueden estar comprimidos por un proceso inflamatorio crónico que incluye tejido retroperitoneal sobre las vértebras lumbares inferiores. Hay cuantiosas causas de fibrosis retroperitoneal. Siempre deben sospecharse cánceres (con mayor frecuencia enfermedad de Hodgkin, y carcinomas de mama y colon) y descartárseles. Se han relacionado a algunos medicamentos, el más notorio de ellos el metisergida, un derivado del ergot que se usa para tratar migraña. En raras ocasiones, los responsables son glomerulonefritis membranosa (Shirota, *et al.*, 2002), enfermedad inflamatoria intestinal (Siminovitch y Fazio, 1980) o aneurisma aórtico (Brock y Soloway, 1980). El resto de los casos son idiopáticos, un trastorno al que en ocasiones se le denomina enfermedad de Ormond. En épocas más recientes se considera que es autoinmunitario, y en hombres, sobre todo, es probable que se deba a la intervención de IgG4 (Zen, 2009).

Los síntomas son inespecíficos e incluyen lumbalgia, malestar general, anorexia, pérdida de peso y, en casos graves, uremia (Swartz, 2009). La infección es poco común. Aunque el diagnóstico suele hacerse mediante tomografía computarizada (CT), una urografía intravenosa (o una radiografía demorada de la CT) es patognomónica (figura 37.15). Hay desviación medial de los uréteres con dilatación proximal. Un segmento largo del uréter suele verse afectado y, en algunos casos, en las reconstrucciones mediante urografía por CT, hay un aspecto de tubería causado por ausencia de peristalsis relacionada con la fibrosis. La ecografía es útil para vigilar las respuestas al tratamiento. CT o resonancia magnética nuclear es esencial para evaluar el propio retroperitoneo, además de imágenes de los uréteres (Hricak, *et al.*, 1983). En épocas recientes, se ha abogado por la tomografía por emisión de positrones para diagnosticar cáncer metastásico y para seguir la gravedad de las lesiones inflamatorias (Piccoli, 2010).

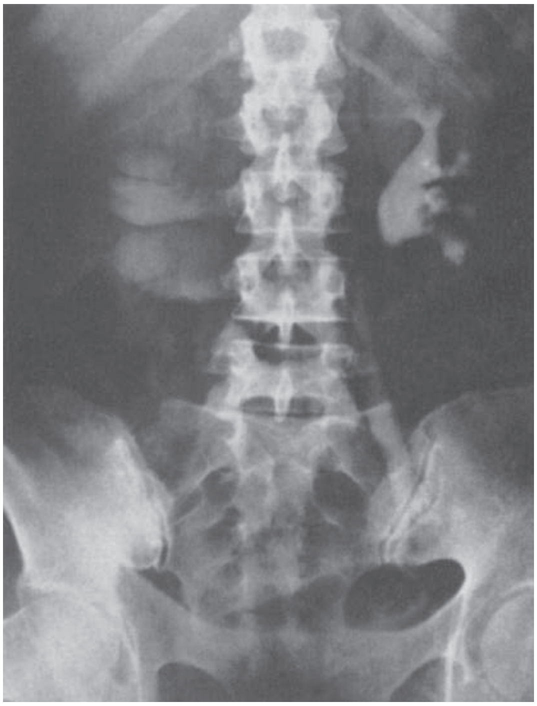
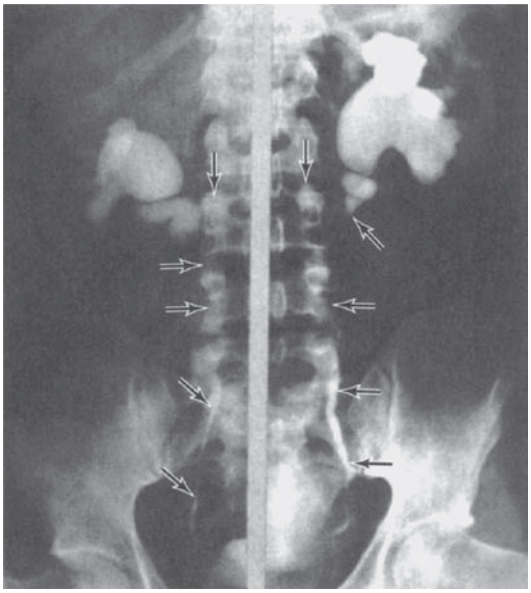


Figura 37.14. Obstrucción ureteral. Urografía intravenosa obtenida dos semanas después de una histerectomía radical que muestra obstrucción ureteral bilateral y marcada hidronefrosis a la derecha.

Se ha reportado regresión espontánea (Kume y Kitamura, 2001); sin embargo, el tratamiento suele ser quirúrgico. Un curso de corticoesteroides puede tener éxito, pero la recurrencia es elevada si no se continúa (Swartz, 2009). Cuando la respuesta a los corticoesteroides es mala o la obstrucción es notable, debe disecarse el uréter mediante cirugía de la placa fibrosa. Después de que se le libera, debe colocársele en sentido intraperitoneal o envolverse en el epiplón como un intento por prevenir la recurrencia; este procedimiento también puede realizarse mediante laparoscopia (Stein, 2010). Deben obtenerse varias biopsias del tejido fibroso durante el procedimiento quirúrgico para determinar si hay un tumor maligno.



▲ **Figura 37.15.** Fibrosis retroperitoneal. Riñones izquierdo y derecho del mismo paciente, como se muestran en una urografía intravenosa. Obsérvese la marcada obstrucción medial. (Cortesía de JA Hutch.)

OBSTRUCCIÓN URETERAL SECUNDARIA A CÁNCER

La obstrucción ureteral relacionada con cáncer diseminado era en una época un evento terminal. Sin embargo, debido a que el tratamiento del cáncer ha mejorado, la derivación urinaria está indicada con más frecuencia en esos casos. La derivación suele ser necesaria por periodos más o menos cortos; si el tumor es progresivo o si el tratamiento es efectivo, la obstrucción se resuelve. Por tanto, el objetivo del tratamiento es dejar las vías urinarias intactas y producir la menor morbilidad posible. Esto puede realizarse con endoprótesis permanentes pasadas en sentido retrógrado durante cistoscopia o anterógrado empleando técnicas percutáneas. Las endoprótesis plásticas pueden obstruirse con facilidad y las de metal pueden considerarse para uso a largo plazo (Sountoulides, 2010).

BIBLIOGRAFÍA

Anomalías congénitas del uréter

Glassberg KI *et al.*: Suggested terminology for duplex systems, ectopic ureters and ureteroceles. J Urol 1984; 132:1153.

Atresia ureteral

Michos O *et al.*: Kidney development in the absence of Gdnf and Spry1 requires Fgf10. PLoS Genet 2010; 6(1):e1000809.

Onal B, Kogan BA: Natural history of patients with multicystic dysplastic kidney: What follow-up is needed? J Urol 2006; 176: 1607-1611.

Duplicación del uréter

Amar AD: Ureteropyelostomy for relief of single ureteral obstruction due to retroperitoneal fibrosis in a patient with ureteral duplication. J Urol 1970; 103(3):296-297.

Amar AD: Ipsilateral ureteroureterostomy for single ureteral disease in patients with ureteral duplication: A review of 8 years of experience with 16 patients. J Urol 1978; 119(4):472-475.

Belman AB *et al.*: Surgical management of duplication of the collecting system. J Urol 1974; 112(3):316-321.

Lowe GJ *et al.*: Laparoscopic reconstructive options for obstruction in children with duplex renal anomalies. BJU Int 2008; 101(2): 227-230.

Mendelsohn C: Using mouse models to understand normal and abnormal urogenital tract development. Organogenesis 2009; 5(1):306-314.

Nation EF: Duplication of the kidney and ureter: A statistical study of 230 new cases. J Urol 1944; 51:456.

Prieto J *et al.*: Ureteroureterostomy via inguinal incision for ectopic ureters and ureteroceles without ipsilateral lower pole reflux. J Urol 2009; 181(4):1844-1848; discussion 1848-1850.

Tanagho EA: Embryologic basis for lower ureteral anomalies: A hypothesis. Urology 1976; 7(5):451-464.

Ureterocele

Snyder HM, Johnston JH: Orthotopic ureteroceles in children. J Urol 1978; 119(4):543-546.

Tanagho EA: Embryologic basis for lower ureteral anomalies: A hypothesis. Urology 1976; 7(5):451-464.

Wang MH *et al.*: Ectopic ureteroceles in duplex systems: Long-ectopic ureteral orifice. J Pediatr Urol 2008; 4:183-187.

Orificio ureteral ectópico

Lipson JA *et al.*: Subtle renal duplication as an unrecognized cause of childhood incontinence: Diagnosis by magnetic resonance urography. J Pediatr Urol 2008; 4(5):398-400.

Michos O *et al.*: Kidney development in the absence of Gdnf and Spry1 requires Fgf10. PLoS Genet 2010; 6(1):e1000809.

Anomalías de la posición ureteral

Bagheri F *et al.*: Laparoscopic repair of circumcaval ureter: One-year follow-up of three patients and literature review. Urology 2009; 74(1):148-153.

Obstrucción de la unión ureteropélvica

Anderson JC: Hydronephrosis. Heinemann, Portsmouth, New Hampshire, 1963.

Braga LH *et al.*: Systematic review and meta-analysis of robotic-assisted versus conventional laparoscopic pyeloplasty for patients with ureteropelvic junction obstruction: Effect on operative time, length of hospital stay, postoperative complications, and success rate. Eur Urol 2009; 56:848-858.

Capello SA *et al.*: Prenatal ultrasound has led to earlier detection and repair of ureteropelvic junction obstruction. J Urol 2005; 174(4, Pt 1):1425-1428.

Chacko JK *et al.*: The minimally invasive open pyeloplasty. J Pediatr Urol 2006; 2(4):368-372.

Culp OS, De WJ: A pelvic flap operation for certain types of ureteropelvic obstruction: Preliminary report. Mayo Clin Proc 1951; 26(25):483-488.

Davis DM: Intubated ureterotomy: A new operation for ureteral and ureteropelvic strictures. Surg Gynecol Obstet 1943; 76:513.

Drube J *et al.*: Urinary proteome analysis identifies infants but not older children requiring pyeloplasty. Pediatr Nephrol 2010; 25:1673-1678.

Foley FEB: A new plastic operation for stricture at the ureteropelvic junction. J Urol 1937; 38:643.

Freilich DA *et al.*: Parental satisfaction after open versus robot assisted laparoscopic pyeloplasty: Results from modified Glasgow Children's Benefit Inventory Survey. J Urol 2010; 183(2):704-708.

Hanna MK *et al.*: Ureteral structure and ultrastructure. Part II. Congenital ureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter. J Urol 1976; 116(6):725-730.

Johnston JH: The pathogenesis of hydronephrosis in children. Br J Urol 1969; 41(6):724-734.

Johnston JH *et al.*: Pelvic hydronephrosis in children: A review of 219 personal cases. J Urol 1977; 117(1):97-101.

Kaya C *et al.*: Extracellular matrix degradation and reduced neural density in children with intrinsic ureteropelvic junction obstruction. Urology 2010; 76:185-189.

Koff SA *et al.*: Pathophysiology of ureteropelvic junction obstruction: Experimental and clinical observations. J Urol 1986; 136(1, Pt 2): 336-338.

Scardino PL, Prince CL: Vertical flap ureteropelvioplasty. South Med J 1953; 46(4):325-331.

Smart WR: Surgical correction of hydronephrosis. In: Harrison JH (ed.) Campbell's Urology, Vol. 3. Saunders, Philadelphia, 1979.

Smith KE *et al.*: Stented versus nonstented pediatric pyeloplasty: A modern series and review of the literature. J Urol 2002; 168(3): 1127-1130.

Stephens FD: Ureterovascular hydronephrosis and the "aberrant" renal vessels. J Urol 1982; 128(5):984-987.

Thrall JH *et al.*: Diuretic radionuclide renography and scintigraphy in the differential diagnosis of hydroureteronephrosis. Semin Nucl Med 1981; 11(2):89-104.

Wang GJ *et al.*: Antagonism of BMP4 signaling disrupts smooth muscle investment of the ureter and ureteropelvic junction. J Urol 2009; 181(1):401-407.

Whitaker RH: Methods of assessing obstruction in dilated ureters. Br J Urol 1973; 45(1):15-22.

Megauréter obstruido

Baskin LS *et al.*: Primary dilated megaureter: Long-term followup. J Urol 1994; 152:618.

Chertin B *et al.*: Long-term follow up of antenatally diagnosed megaureters. J Pediatr Urol 2008; 4:188.

Ehrlich RM: The ureteral folding technique for megaureter surgery. J Urol 1985; 134:668.

Hanna MK: Recent advances and further experience with surgical techniques for one-stage total remodeling of massively dilated ureters. Urology 1982; 19:495.

Hendren WH: Operative repair of megaureter in children. J Urol 1969; 101:491.

Tanagho EA *et al.*: Pathophysiology of functional ureteral obstruction. J Urol 1970; 104:73.

Dilatación de las vías urinarias superiores sin obstrucción

Gungor F *et al.*: Effect of the size of regions of interest on the estimation of differential renal function in children with congenital hydronephrosis. Nucl Med Commun 2002; 23:147.

Nguyen HT *et al.*: Changing the technique of background subtraction alters calculated renal function on pediatric mercaptoacetyltriglycine renography. J Urol 1997; 158:1252.

Thrall JH *et al.*: Diuretic radionuclide renography and scintigraphy in the differential diagnosis of hydroureteronephrosis. Semin Nucl Med 1981; 11:89.

Wolk FN, Whitaker RH: Late follow-up of dynamic evaluation of upper urinary tract obstruction. J Urol 1982; 128:346.

Enfermedades adquiridas del uréter

Fibrosis retroperitoneal (fascitis retroperitoneal, fibroplasia retroperitoneal crónica, enfermedad de Ormond)

Brock J, Soloway MS: Retroperitoneal fibrosis and aortic aneurysm. Urology 1980; 15(1):14-16.

Hricak H *et al.*: Nuclear magnetic resonance imaging in retroperitoneal fibrosis. AJR Am J Roentgenol 1983; 141(1):35-38.

Kume H, Kitamura T: Spontaneous regression of bilateral hydronephrosis due to retroperitoneal fibrosis. Scand J Urol Nephrol 2001; 35(3):255-256.

Piccoli GB *et al.*: Positron emission tomography as a tool for the 'tailored' management of retroperitoneal fibrosis: A nephro-urological experience. Nephrol Dial Transplant 2010; 25:2603-2610.

Shirota S *et al.*: Retroperitoneal fibrosis associated with membranous nephropathy effectively treated with steroids. Intern Med 2002; 41(1):20-25.

Siminovitch JM, Fazio VW: Ureteral obstruction secondary to Crohn's disease: A need for ureterolysis? Am J Surg 1980; 139(1): 95-98.

Stein RJ *et al.*: Laparoscopic ureterolysis with omental wrap for idiopathic retroperitoneal fibrosis. BJU Int 2010; 106(5):703-707.

Swartz RD: Idiopathic retroperitoneal fibrosis: A review of the pathogenesis and approaches to treatment. Am J Kidney Dis 2009; 54(3):546-553.

Zen Y *et al.*: Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. Am J Surg Pathol 2009; 33(12): 1833-1839.

Obstrucción ureteral secundaria a cáncer

Sountoulides P *et al.*: Current status of metal stents for managing malignant ureteric obstruction. BJU Int 2010; 105:1066-1072.

Trastornos de vejiga, próstata y vesículas seminales

38

Katsuto Shinohara, MD

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LA VEJIGA

▶ Extrofia

La extrofia vesical es una anomalía congénita rara con defecto ventral completo del seno urogenital y el sistema óseo suprayacente (Gambhir, *et al*., 2008). Se ha reportado que la incidencia de esta anomalía es de 3.3 por cada 100 000 nacimientos. La relación de hombres a mujeres es de casi 1.5:1 (Anon, 1987).

A. Signos y síntomas

El abdomen central inferior está ocupado por superficie interna de la pared posterior de la vejiga, cuyos bordes mucosos están fusionados a la piel. La orina brota en la pared abdominal de los orificios ureterales.

Las ramas de los huesos púbicos están muy separadas. Por tanto, el anillo pélvico carece de rigidez, los fémures están girados en sentido externo y el niño “camina como pato”.

Los músculos rectos están muy separados entre sí en el aspecto caudal. Está presente una hernia, hecha de la vejiga extrófica, que rodea la piel.

Casi siempre hay epispadias relacionado. Pueden verse testículos no descendidos, y el ano y la vagina se localizan en sentido anterior. Son comunes infecciones de vías urinarias e hidronefrosis.

B. Diagnóstico

El diagnóstico prenatal es difícil (Austin, *et al*., 1998; Emanuel, *et al*., 1995). La anomalía obvia de mucosa de la vejiga expuesta facilita el diagnóstico al nacer. Los estudios radiográficos revelan separación de los huesos púbicos.

C. Tratamiento

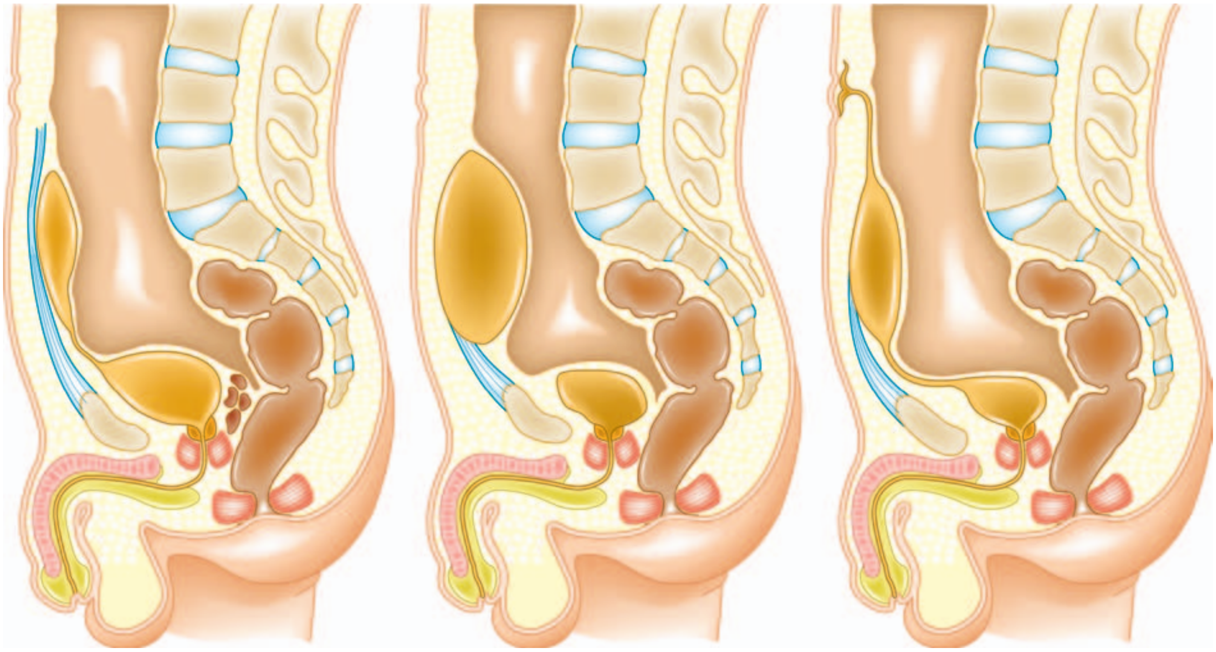
El tratamiento incluye reparación por etapas de esta anomalía (Stec, *et al*., 2011). La primera etapa consiste en cerrar la pared abdominal, la vejiga y la uretra posterior. Puede ser necesario el procedimiento ortopédico de osteotomía sacra para cerrar la pared abdominal (Meldrum, *et al*., 2003; Suson, *et al*., 2011; Vining, *et al*., 2011). Mollard (1980) recomienda los siguientes pasos para la reparación satisfactoria de extrofia vesical (Mollard, 1980): 1) cierre de la vejiga con osteotomía sacra para cerrar el anillo pélvico en la sínfisis púbica (Cervellione, 2011), más alargamiento del pene; 2) procedimiento para reflujo antiureteral y reconstrucción del cuello de la vejiga, y 3) reparación del pene epispádico. Es necesario iniciar el tratamiento antes de la fibrosis de la mucosa vesical, para reparar esta anomalía por completo (Oesterling y Jeffs, 1987). Cuando la vejiga es pequeña, fibrótica y sin elasticidad, se desaconseja el cierre funcional, y la derivación urinaria con cistectomía es el tratamiento de elección. El método moderno consiste en realizar por completo la reparación primaria de esta anomalía (Mitchell, 2005; Mourtzinos y Borer, 2004). Estudios recientes muestran mejores resultados con la reparación primaria (Grady, *et al*., 1999; Kiddoo, *et al*., 2004; Lowentritt, *et al*., 2005).

D. Pronóstico

Complicaciones después de la reparación quirúrgica incluyen incontinencia (Gargollo, *et al*., 2011; Light y Scott, 1983; Perlmutter, *et al*., 1991; Toguri, *et al*., 1978), infertilidad, reflujo vesicoureteral e infección de vías urinarias (Ebert, *et al*., 2008; Gargollo y Borer, 2007). Al parecer, el cierre primario completo es la mejor opción para la continencia mejorada. El adenocarcinoma de la vejiga y el recto se observan con mayor frecuencia (Husmann y Rathbun, 2008).

▶ Uraco persistente

En el aspecto embriológico, el alantoides conecta al seno urogenital con el ombligo. Por lo general, el alantoides está obliterado y es representado por un cordón fibroso (uraco) que se extiende del domo de la vejiga al ombligo (Bauer y Retik, 1978). La formación uracal se relaciona de manera directa con el descenso de la vejiga. La falta de descenso se relaciona de manera más común con uraco permeable que con obstrucción de la salida de la vejiga (Scheye, *et al*., 1994).



▲ **Figura 38.1.** Diagramas que muestran varios tipos de uraco permeable. ***Izquierda:*** atresia completa hacia el ombligo pero permeable hacia la vejiga. ***Centro:*** atresia en ambos lados, que lleva a dilatación quística en el medio. ***Derecha:*** uraco permeable por completo con dilatación quística.

A. Signos y síntomas

Si la obliteración del uraco es completa, excepto en el extremo distal, puede percibirse un seno umbilical que drena. Si se infecta, el drenado es purulento. Si el extremo inferior permanece abierto, sigue comunicándose con la vejiga, pero no suele producir síntomas. En raras ocasiones, todas las vías permanecen permeables, en cuyo caso la orina drena de manera constante hacia el ombligo. Esto llega a volverse obvio unos días después de nacer. Si sólo los extremos del uraco se sellan, puede formarse un quiste a partir de ese cuerpo y puede agrandarse mucho, presentando una masa de línea media baja (figura 38.1) (Al-Hindawi y Aman, 1992). Si el quiste se infecta, se desarrollan signos de septicemia general y local (Mesrobian, *et al.*, 1997).

Puede desarrollarse adenocarcinoma en un quiste uracal, sobre todo en su extremo vesical (figura 38.2), y tiende a invadir el tejido que se encuentra debajo de la pared abdominal.

B. Diagnóstico

La exploración física revela senos de apertura o masa abdominal baja. La tomografía computarizada (CT), la resonancia magnética nuclear (MRI) o la ecografía puede mostrar estructura quística adyacente al domo de la vejiga (Chouhan, *et al.*, 2011; Cilento, *et al.*, 1998; Holten, *et al.*, 1996). El cistoscopio puede mostrar compresión extrínseca de la masa. Es posible que se desarrollen cálculos en un quiste del uraco y pueden identificarse en una radiografía simple.

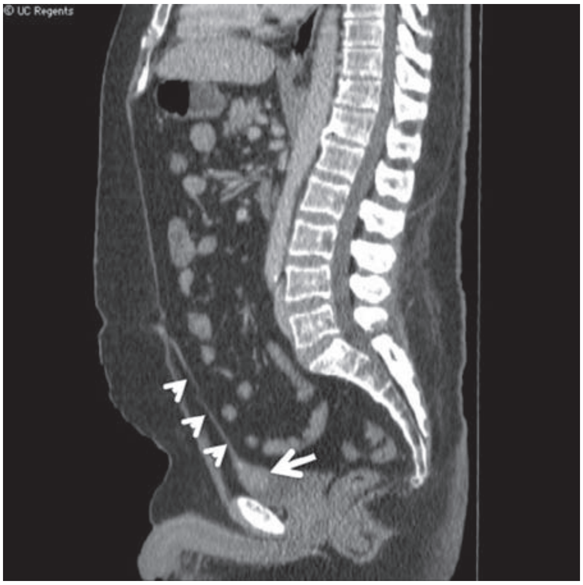
C. Tratamiento

El tratamiento consiste en escisión del uraco, que recae en la superficie peritoneal (Chan, *et al.*, 2009; Destri, *et al.*, 2011; Stone, *et al.*, 1995; Yohannes, *et al.*, 2003). Si hay adenocarcinoma, se requiere resección radical. A menos que otras anomalías congénitas graves estén presentes, el pronóstico es bueno (Upadhyay y Kukkady, 2003). La complicación del adenocarcinoma ofrece un mal pronóstico (Gopalan, *et al.*, 2009).

▶ Otras anomalías de la vejiga

A. Divertículo

El divertículo congénito se encuentra en casi 1.7% de los niños (Blane, *et al.*, 1994). Es causado por la debilidad congénita de la vaina fascial de Waldeyer. Casi todos los casos son asintomáticos; sin embargo, puede causar infección de vías urinarias y, en raros casos, obstrucción de la salida ureteral o de la vejiga (Bhat, *et al.*, 2011; Bogdanos, *et al.*, 2005; Pieretti y Pieretti-Vanmarcke, 1999).



▲ **Figura 38.2.** Vista sagital de línea media de MRI de un caso con adenocarcinoma del uraco. Se ve un uraco en forma de cordón que conecta el domo de la vejiga y el ombligo (*puntas de flecha*). Se ve una masa de tejido suave en el domo de la vejiga (*flecha*). (Imagen por cortesía de Dr. Fergus Coakley.)

B. "Orejas" vesicales

Un lado de la vejiga puede intervenir en una hernia inguinal (figura 38.3). Esta masa puede retroceder al orinar. Este trastorno puede encontrarse durante los estudios radiográficos de contraste de las vías urinarias (Bjurlin, *et al.*, 2011; Catalano, 1997). Sin embargo, se encuentra con más frecuencia como complicación no sospechada durante la corrección quirúrgica de una hernia (McCormack, *et al.*, 2005; Patle, *et al.*, 2011).

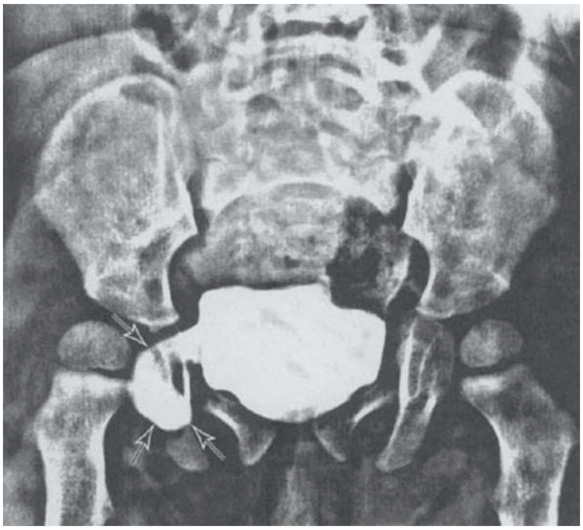
C. Megavejiga

La megavejiga es un trastorno con vejiga hipertrófica debido a distensión excesiva durante el desarrollo, que suele relacionarse con reflujo masivo con hidronefrosis (Burbige, *et al.*, 1984). Este trastorno puede relacionarse con otros, como válvula posterior (Confer, *et al.*, 2011), síndrome de Ehlers–Danlos (Sato, *et al.*, 1993), y meningomielocele (Blane, *et al.*, 1994).

ENFERMEDADES ADQUIRIDAS DE LA VEJIGA

▶ Cistitis intersticial o síndrome de dolor vesical

La cistitis intersticial es un síndrome de etiología desconocida caracterizado por polaquiuria, tenesmo vesical y dolor en la vejiga (Nickel, 2004). En el pasado, se reportó que afectaba con frecuencia a mujeres de mediana edad; sin embargo, estudios recientes revelaron que afecta a hombres y mujeres de todas las edades (Kusek y Nyberg, 2001). En estudios recientes se encontró que hasta 12% de las mujeres podrían verse afectadas con síntomas tempranos de cistitis intersticial y síndrome de dolor vesical (IC/BPS) (Rosenberg y Hazzard, 2005).



▲ **Figura 38.3.** Cistografía que muestra hernia deslizante de la vejiga en el canal inguinal (*flechas*).

A. Signos y síntomas

Los síntomas comunes con IC/BPS son dolor de vejiga que empeora cuando ésta se llena, ingesta de ciertos alimentos y ardor al orinar. Polaquiuria, nocturia y tenesmo vesical también son comunes.

B. Etiología

La etiología de IC/BPS es desconocida, y se han propuesto varias causas. Entre éstas se incluyen mastocitos en la pared vesical, deficiencia de una capa de glucosaminoglucano sobre la mucosa vesical que lleva a inflamación de la pared vesical por estimulación de la orina, infección por virus desconocidos, sustancia tóxica en la orina, trastorno autoinmunitario, etc. (Buffington, 2004; Burkman, 2004; Clemens, *et al.*, 2008; Elbadawi, 1997; Wesselmann, 2001).

C. Diagnóstico

Pruebas de laboratorio: la orina está casi siempre libre de infección. Puede observarse hematuria microscópica. Los resultados de las pruebas de la función renal son normales, excepto en el paciente ocasional en que la fibrosis vesical ha llevado a reflujo u obstrucción vesicoureteral. No se encuentra citología o marcadores urinarios que sean específicos de IC/BPS (Hurst, *et al.*, 1993). No hay pruebas serológicas que sean diagnósticas para este trastorno.

Imagenología: no se encuentran datos radiográficos que sean específicos de IC/BPS. Las urografías intravenosas suelen ser normales, a menos que haya ocurrido reflujo, en cuyo caso se encuentra hidronefrosis. La cistografía acompañante revela una vejiga de pequeña capacidad; el reflujo en una vía superior dilatada puede observarse mediante cistografía.

Estudio urodinámico: no se requiere para el diagnóstico de IC/BPS; sin embargo, puede usarse para descartar otros trastornos, como vejiga neurogénica u obstrucción a la salida en la vejiga.

Cistoscopia: La cistoscopia diagnóstica suele realizarse bajo anestesia para distender de manera adecuada la vejiga. Los datos cistoscópicos típicos relacionados con IC/BPS son capacidad reducida, cicatrización y rompimiento de la mucosa con distensión (úlcera de Hunner), y aspecto de glomerulación (hemorragias petequiales difusas en la mucosa) después de distensión. Sin embargo, la úlcera clásica de Hunner es rara. La glomerulación puede verse con otros trastornos, y los datos no son específicos de IC/BPS (Ottem y Teichman, 2005; Simon, *et al.*, 1997).

Histología: se ha encontrado que la biopsia de vejiga tiene mayor cantidad de mastocitos en la pared vesical (Sant y Theoharides, 1994). Sin embargo, estos datos no incluyen o excluyen el diagnóstico (Johansson y Fall, 1990).

Prueba de KCl: pacientes con deficiencia de la capa de defensa urotelial (Nickel, *et al.*, 1993) pueden experimentar fuerte dolor con la instilación de solución de cloruro de potasio en la vejiga. Sin embargo, esta prueba es motivo de controversia y no se usa con amplitud.

Cuestionarios validados: The Wisconsin Interstitial Cystitis Scale y The Interstitial Cystitis symptom and Problem Index (O'Leary, *et al.*, 1997) son cuestionarios validados y útiles para el diagnóstico y la evaluación de la efectividad del tratamiento (Lubeck, *et al.*, 2001; Sirinian, *et al.*, 2005).

Criterios del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease: debido a que IC/BPS es un síntoma clínico complejo de etiología desconocida, se crearon los criterios del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease para establecer o descartar este diagnóstico (Gillenwater y Wein, 1988; Nordling, 2004; Oberpenning, *et al.*, 2002) (cuadro 38.1).

D. Diagnóstico diferencial

La tuberculosis vesical puede causar verdadera ulceración pero es más probable que afecte la región del orificio ureteral que drena el riñón tuberculoso. Las úlceras vesicales debidas a esquistosomiasis causan síntomas similares a los de la cistitis intersticial. El diagnóstico se sugiere si el paciente vive en un área en que la esquistosomiasis es endémica. En muy pocas ocasiones una infección vesical inespecífica causa ulceración. Se encuentran pus y bacterias en la orina. El tratamiento antimicrobiano es efectivo.

Cuadro 38.1. Criterios para cistitis intersticial del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Para que se diagnostique cistitis intersticial, los pacientes deben tener:
Glomerulaciones en la exploración cistoscópica o una úlcera clásica de Hunner.
Dolor relacionado con la vejiga o tenesmo vesical.
Una exploración de glomerulaciones debe emprenderse después de la distensión de la vejiga bajo anestesia a 80 a 100 cm de presión de agua por 1 a 2 minutos.
La vejiga puede estar distendida hasta al doble, antes de la evaluación.
Las glomerulaciones deben:
Ser difusas: presentes en al menos 3 cuadrantes de la vejiga.
Estar presentes en una relación de por lo menos 10 glomerulaciones por cuadrante.
No encontrarse en el camino del cistoscopio (para eliminar artefactos debidos al contacto con los instrumentos).
La presencia de cualesquiera de los siguientes criterios excluye el diagnóstico de cistitis intersticial:

1. Capacidad vesical de >350 cc en cistometría al despertar, empleando un medio para llenar con gas o líquido.
2. Ausencia de un tenesmo vesical intenso con la vejiga llena a 100 cc de gas o 150 cc de agua durante la cistometría, empleando una velocidad de llenado de 30 a 100 cc/min.
3. La presencia de contracciones de fase involuntarias de la vejiga en la cistometría, empleando la velocidad de llenado anterior.
4. Duración de los síntomas <9 meses.
5. Ausencia de nocturia.
6. Alivio de síntomas con antimicrobianos, antisépticos urinarios, anticolinérgicos o antiespasmódicos.
7. Una frecuencia de micción, mientras se está despierto, de menos de ocho veces al día.
8. Diagnóstico de cistitis bacteriana o prostatitis dentro de un periodo de 3 meses.
9. Cálculos vesicales o uretrales.
10. Herpes genital activo.
11. Cáncer uterino, cervical, vaginal o uretral.
12. Divertículo uretral.
13. Ciclofosfamida o cualquier tipo de cistitis química.
14. Cistitis tuberculosa.
15. Cistitis por radiación.
16. Tumores benignos o malignos de vejiga.
17. Vaginitis.
18. Menos de 18 años.

E. Tratamiento

Medicación oral: el polisulfato de pentosano proporciona una cobertura protectora en la vejiga y se supone que reduce el dolor relacionado con IC/BPS (Parsons y Mulholland, 1987). Sin embargo, en un estudio aleatorizado no se encontraron beneficios significativos del medicamento sobre placebo (Nordling, 2004; Sairanen, *et al.*, 2005; Sant, *et al.*, 2003). Se ha demostrado que la ciclosporina A es más efectiva que el polisulfato de pentosano; sin embargo, su toxicidad limita el uso (Sairanen, *et al.*, 2005). Los anticolinérgicos se usan con frecuencia para controlar polaquiuria y tenesmo vesical. Se ha encontrado que la amitriptilina mejora los síntomas de IC/BPS, incluidos dolor y polaquiuria.

Tratamiento de instilación: la hidrodistensión bajo anestesia puede mejorar los síntomas. Las instilaciones intravesicales de sulfóxido de dimetilo (DMSO), heparina, bacilo de Calmett-Guerrin (Mayer, *et al.*, 2005) y hailuronato de sodio (Riedl, *et al.*, 2008) también se usan con ciertos beneficios (Chancellor y Yoshimura, 2004).

Otros tratamientos: pueden usarse otros medicamentos no específicos, como analgésicos, antiinflamatorios, gabapentina e inhibidores de la recaptura de serotonina. La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (Comiter, 2003) y el tratamiento de biorretroalimentación pueden tener algunos beneficios para el control de síntomas (Peters, *et al.*, 2007). La modificación de la dieta para evitar ciertos alimentos o bebidas puede tener un papel en el tratamiento (Chaiken, *et al.*, 1993).

Tratamiento quirúrgico: el trastorno quirúrgico está muy pocas veces indicado. Aun después de cistectomía, algunos pacientes siguen experimentado dolor (Baskin y Tanagho, 1992). En el caso de quienes tienen capacidad vesical pequeña, tal vez esté indicado el procedimiento de aumento. En ensayos recientes de inyección de la toxina botulínica A en la pared vesical se ha mostrado que mejora los síntomas la capacidad de la vejiga.

F. Pronóstico

La mayoría de los pacientes responden a una de las medidas conservadoras ya mencionadas. IC/BPS es un trastorno crónico y requiere comprensión y apoyo del paciente.

Cuerpo extraño insertado en la vejiga

Se han encontrado cuantiosos objetos en la uretra y la vejiga de hombres y mujeres. Algunos de ellos se han abierto paso en la uretra en el curso de una autoexploración inquisitiva (Cardozo, 1997; Mastromichalis, *et al.*, 2011). Otros objetos pueden migrar a la vejiga por erosión. Los objetos que se reportan con frecuencia son los dispositivos anticonceptivos intrauterinos (Bjornerem y Tollan, 1997; Chuang, *et al.*, 2010; Hick, *et al.*, 2004). Otros cuerpos extraños colocados durante cirugía son malla de reparación de hernias (Bjurlin y Berger, 2011), drenes, material para sling vaginal y fragmentos óseos después de traumatismo (Stone, *et al.*, 1995).

La presencia de un cuerpo extraño causa cistitis. La hematuria también es frecuente. La vergüenza puede hacer que la víctima retarde la consulta médica. Una radiografía simple del área de la vejiga muestra objetos de metal. En ocasiones, objetos que no son opacos se cubren con calcio. La cistoscopia permite visualizarlos.

El retiro cistoscópico o suprapúbico del cuerpo extraño es lo indicado. Si no se retira, el cuerpo extraño lleva a infección de la vejiga. Si los órganos infecciosos desdoblan la urea, la orina alcalina (que causa mayor insolubilidad de las sales de calcio) contribuye a la rápida formación de cálculos sobre el objeto extraño.

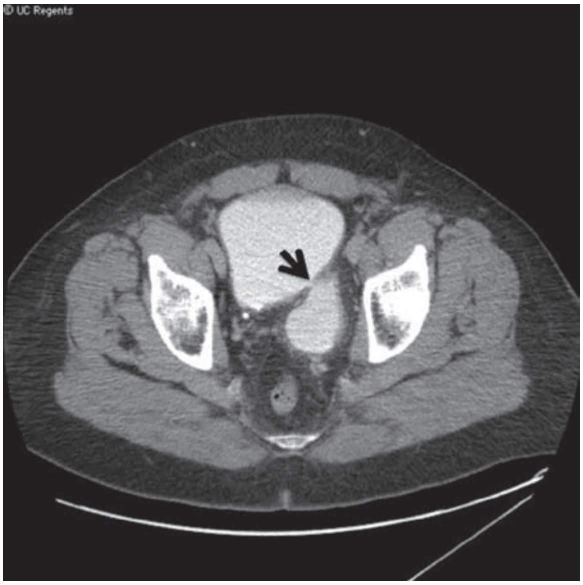
Manifestaciones vesicales de alergia

Tantas membranas mucosas se ven afectadas por alérgenos que debe considerarse la posibilidad de que manifestaciones alérgicas afecten la vejiga. La hipersensitividad se sugiere de manera ocasional en casos de síntomas recurrentes de "cistitis" aguda en ausencia de infección urinaria o de otra anomalía demostrable. Durante el ataque, puede verse el eritema general de la mucosa vesical y se observa algún edema de los orificios ureterales. En ocasiones, las lesiones imitan cáncer (Salman, *et al.*, 2006; Thompson, *et al.*, 2005). La biopsia de la pared vesical revela infiltraciones difusas de células eosinofílicas (cistitis eosinofílica) (Popescu, *et al.*, 2009; Rubin y Pincus, 1974).

Una cuidadosa toma de antecedentes puede revelar que estos ataques se presentan después de la ingesta de un alimento que no suele comerse (como langosta fresca). En ocasiones se observa sensibilidad a las cremas espermicidas. Si se sospecha alergia vesical, puede optarse por la inyección subcutánea de 0.5 a 1 ml de epinefrina 1:1 000. También se puede alcanzar el control por el uso de una de las antihistaminas. El tratamiento con esteroides es efectivo para casos severos (Watanabe, *et al.*, 2009). Las pruebas cutáneas han resultado positivas en algunos casos.

Divertículos

La mayor parte de los divertículos vesicales son adquiridos y secundarios a obstrucción distal del cuello vesical o a vejiga neurogénica del tipo neuromotor superior. El aumento en la presión intravesical causa que la mucosa vesical se insinúe entre haces musculares hipertrofiados, de modo que se desarrolla un saco mucoso extravesical (figura 38.4). A menudo, este saco se encuentra en sentido apenas superior al uréter y causa reflujo vesicoureteral. El divertículo está desprovisto de músculo y, por tanto, no tiene poder de expulsión; la regla



▲ **Figura 38.4.** CT de la pelvis con contraste que describe un divertículo vesical grande lleno con contraste y su orificio (*flecha*). (Imagen por cortesía de Dr. Fergus Coakley.)

es orina residual, y la infección se perpetúa. Si el divertículo tiene una apertura estrecha que interfiere con su vaciamiento, la resección transuretral de su cuello mejora el drenado. En ocasiones, se desarrolla carcinoma en su pared (Prakash, *et al.*, 2010). Micic (1983) descubrió 13 divertículos que albergaban tumores malignos: nueve tumores de células de transición, dos epidermoides y dos adenocarcinomas. Gerridzen y Futter (1982) vieron 48 casos de divertículos vesicales. En cinco de estos pacientes se encontraron tumores de células de transición, pero casi todo el resto tenía histopatología anormal: inflamación crónica y metaplasia. Estos autores destacan la necesidad de visualizar el interior de los divertículos durante la endoscopia. La falta de grosor en la pared de los divertículos permite la invasión tumoral temprana y puede llevar a un mal pronóstico (Yu, *et al.*, 1993). La diverticulectomía puede realizarse con éxito por vía laparoscópica (Khonsari, *et al.*, 2004; Kural, *et al.*, 2009; Macejko, *et al.*, 2008). Puede realizarse el tratamiento endoscópico de la obstrucción de la salida si se realiza una diverticulectomía.

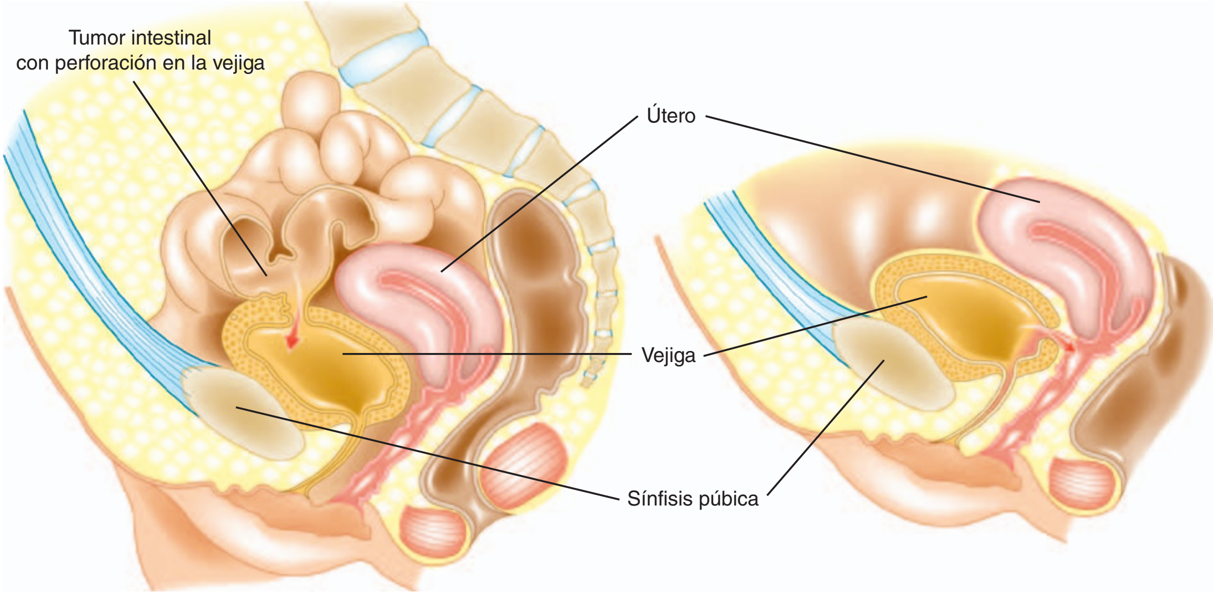
▶ Fístulas vesicales

Las fístulas vesicales son comunes. La vejiga puede comunicarse con la piel, el intestino o el aparato reproductor femenino (figura 38.5). Por lo general, la enfermedad primaria no es urológica. Las causas con las siguientes: 1) enfermedad intestinal primaria: diverticulitis, 50 a 60%; cáncer de colon, 20 a 25%; y enfermedad de Crohn, 10% (Badlani, *et al.*, 1980; Simoneaux y Patrick, 1997); 2) enfermedad ginecológica primaria: necrosis por presión durante parto difícil; cáncer cervical avanzado (Chapple y Turner-Warwick, 2005; Gilmour, *et al.*, 1999); 3) tratamiento por enfermedad ginecológica después de histerectomía, cesárea baja o radioterapia por tumor (Ayhan, *et al.*, 1995), y 4) traumatismo. El tratamiento ablativo de cáncer de próstata, como criocirugía, o el tratamiento con ultrasonido enfocado de alta intensidad, es una causa frecuente de fístula rectouretral, pero el desarrollo de fístula rectovesical es raro.

Los tumores malignos de intestino delgado o grueso, o del cuello uterino pueden invadir y perforar la vejiga. Inflamaciones de órganos adyacentes también pueden erosionar la pared vesical. Lesiones considerables que afectan la vejiga pueden llevar a formación de abscesos perivesicales, y estos abscesos pueden romper la piel del perineo o el abdomen. La vejiga puede lesionarse de manera inadvertida durante cirugía ginecológica o intestinal; la cistotomía para cálculos o la prostatectomía pueden producir una fístula cutánea persistente.

A. Signos y síntomas

Los síntomas que surgen de una fístula vesicointestinal incluyen irritabilidad vesical, excreción de desechos (fecaluria) y gas a través de la uretra (neumaturia) y, por lo general, un cambio en la defecación (p. ej., estreñimiento, distensión abdominal, diarrea) causado por la enfermedad intestinal primaria (Kirsh, *et al.*, 1991). Pueden dilucidarse signos de obstrucción intestinal; es posible encontrar dolor a la palpación abdominal si la causa es inflamatoria.



▲ **Figura 38.5.** Diagramas que muestran fístula vesicoentérica debida a tumor en el colon sigmoide (***izquierda***) y fístula vesicovaginal (***derecha***).

B. Datos de laboratorio

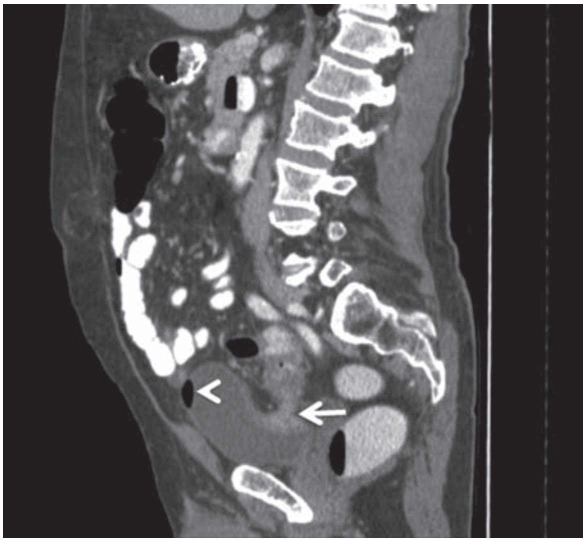
El análisis de orina muestra aumento en eritrocitos y leucocitos con bacterias. En el urocultivo suele crecer flora bacteriana combinada.

C. Diagnóstico

Estudios de imagenología: CT y MRI son pruebas sensibles para fístula enterovesical. Pueden mostrar engrosamiento de la pared vesical, masa adyacente y aire en la vejiga (figura 38.6) (Moon, *et al.*, 2001). Sin embargo, el aire en la vejiga puede verse con una infección causada por bacterias que forman gas o instrumentación y no es tan sólo diagnóstico (Joseph, *et al.*, 1996). El enema opaco no es sensible para describir fístulas. Sin embargo, puede mostrar diverticulosis o cáncer. La cistografía puede mostrar contraste en el intestino, aunque la sensibilidad de la cistografía para fístula enterovesical es baja. Se reporta que la cistografía de micción con radionúclido es una prueba sensitiva para diagnóstico de fístula enterovesical (Tamam, *et al.*, 2009).

Cistoscopia: La exploración cistoscópica muestra una fuerte reacción inflamatoria localizada, de la que puede exudar contenido intestinal. El sondaje de la vía fistulosa es factible; la instilación de líquido radioopaco a menudo establece el diagnóstico.

Otras pruebas: La prueba de carbón (Huettner, *et al.*, 1992) o semillas de amapola (Kwon, *et al.*, 2008) sirve para detectar estos productos ingeridos por vía oral. La prueba de Bourne detecta partículas de bario en la orina después de enema opaco (Amendola, *et al.*, 1984). Esas pruebas pueden mostrar la evidencia de fístula; sin embargo, no puede lograrse la caracterización anatómica.



▲ **Figura 38.6.** CT de un caso con fístula vesicoentérica debida a diverticulitis que muestra engrosamiento de tejido de la pared vesical con colon sigmoide adherido (*flecha*). Se ve aire libre en la vejiga (*punta de flecha*). (Imagen por cortesía de Dr. Fergus Coakley.)

D. Diagnóstico diferencial

Es necesario diferenciar una fístula ureterovaginal de una vesicovaginal. Se administra fenazopiridina por vía oral para colorear la orina de naranja. Una hora después, se insertan tres bolas de algodón en la vagina, y se instila azul de metileno en la vejiga. Entonces la paciente debe caminar alrededor, y después se examinan las bolas de algodón. Si la proximal está húmeda o teñida de anaranjado, la fístula es ureterovaginal. Si la bola de algodón profunda contiene líquido azul, el diagnóstico es fístula vesicovaginal. Si sólo la bola distal es azul, tal vez la paciente tiene incontinencia urinaria (Raghavaiah, 1974).

E. Tratamiento

Tratamiento conservador: el tratamiento de la fístula causada por enfermedad de Crohn suele ser médico, con administración de esteroides, sulfasalazina y antibióticos. A los pacientes que son malos candidatos quirúrgicos y que tienen fístula por diverticulosis puede tratárseles con antibióticos.

Tratamiento quirúrgico: La fístula enterovesical suele tratarse con la porción afectada de la resección intestinal, con o sin reparación de la vejiga (Melchior, *et al.*, 2009). Si la inflamación por diverticulosis es considerable, puede aplicarse el método por etapas con derivación fecal (Moss y Ryan, 1990). Si la causa de la fístula es cáncer, es necesaria la cistectomía parcial o total con el segmento del intestino afectado.

En el caso de fístula vesicovaginal, pequeñas aperturas pueden sellarse después de la introducción de un electrodo en la fístula para extirpar epitelio maduro de la vía. Debe dejarse una sonda permanente en el lugar por 2 semanas o más. Fístulas más grandes, secundarias a lesiones obstétricas o quirúrgicas responden con rapidez a la reparación quirúrgica, que puede hacerse a través de la vagina o por vía transvesical (Huang, *et al.*, 2002; McKay, 2004). Persky y colaboradores (1979) aconsejaron reparar esas fístulas de inmediato en lugar de esperar 3 a 6 meses como lo aconsejaba la mayoría de los cirujanos (Blaivas, *et al.*, 1995). Es mucho más difícil cerrar las fístulas que se desarrollan luego de radioterapia para cáncer del cuello uterino debido a la avascularidad de los tejidos. Es imposible el cierre quirúrgico de fístulas que surgen de la invasión directa de la vejiga por carcinoma cervical; por tanto, es necesaria la derivación del flujo urinario por arriba del nivel de la vejiga (como la ureterosigmoidostomía).

F. Pronóstico

La reparación quirúrgica de fístulas causadas por tumor benigno o traumatismo quirúrgico tiene mucho éxito. La necrosis posirradiación ofrece un pronóstico más reservado. Las fístulas secundarias a cánceres invasores representan problemas difíciles.

▶ Lipomatosis pélvica

No se conoce la causa de lipomatosis. Al parecer, los trastornos afectan sobre todo a hombres negros en el grupo de edad de 20 a 40 años con hipertensión (Heyns, 1991). No hay síntomas patognomónicos. Puede presentarse disuria o síntomas urinarios obstructivos leves. La exploración puede mostrar hematuria microscópica, una vejiga distendida o hipertrófica y en forma de pera. La urografía intravenosa y la cistografía pueden mostrar dilatación de ambas vías superiores, un desplazamiento hacia arriba y compresión lateral de la vejiga (Miglani, *et al.*, 2010; Mordkin, *et al.*, 1997). En el área perivesical, la radiografía revela áreas de radiolucidez compatibles con tejido graso. Una radiografía con enema opaco puede mostrar presión extrínseca en el recto sigmoide. CT junto con los datos anteriores establecen el diagnóstico al mostrar con claridad la naturaleza grasa del tejido perivesical. La ecografía también puede ser útil. La cistitis glandular se relaciona a menudo con lipomatosis pélvica (Heyns, *et al.*, 1991; Masumori y Tsukamoto, 1999). En este trastorno, puede desarrollarse adenocarcinoma vesical (Sozen, *et al.*, 2004).

Cistitis hemorrágica no infecciosa

Algunos pacientes, después de radioterapia por carcinoma de cuello uterino, vejiga o próstata, son propensos a hemorragia vesical intermitente y, a menudo intensa. Lo mismo es cierto para quienes reciben ciclofosfamida o ifosfamida. El hígado metaboliza la primera en acroleína. Ésta se excreta en la orina, causando daño vesical (Cox, 1979). De 5 a 10% de los pacientes con antecedentes de irradiación pélvica (Levenback, *et al.*, 1994) y hasta 70% de los expuestos a dosis elevadas de ciclofosfamida o ifosfamida están en riesgo de cistitis hemorrágica (Efros, *et al.*, 1990).[16] Se reporta que las penicilinas (Bracis, *et al.*, 1977) y el danazol (Andriole, *et al.*, 1986) están relacionados con cistitis hemorrágica (deVries y Freiha, 1990).

A. Signos y síntomas

Hematuria macroscópica con coágulos son evidencia de síntomas típicos de infección urinaria.

B. Diagnóstico diferencial

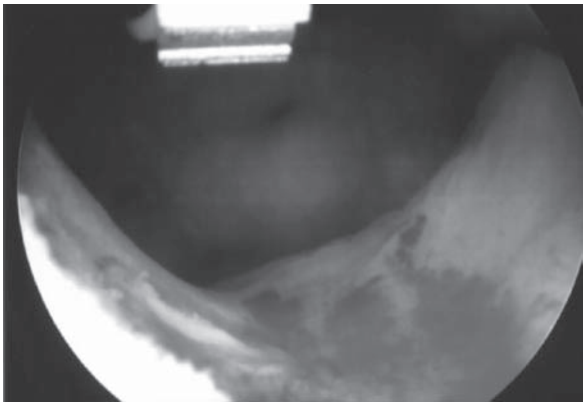
Cáncer, infección de vías urinarias, cálculos e hiperplasia prostática benigna pueden causar hematuria macroscópica.

C. Diagnóstico

La cistoscopia muestra neovascularidad anormal que sangra con facilidad por distensión. Es común la hemorragia difusa en la mucosa (figura 38.7).

D. Prevención

Para prevención de hemorragia inducida por ciclofosfamida o ifosfamida, se recomiendan hidratación y drenado continuos de la vejiga durante quimioterapia (Ballen, *et al.*, 1999). 2-Mercaptoetanosulfonato se fija a la acroleína para reducir el efecto tóxico, y puede administrarse durante la quimioterapia (Goren, *et al.*, 1997).



▲ **Figura 38.7.** Cistoscopia de un paciente con hematuria macroscópica después de radioterapia de cáncer de próstata que revela hemorragia difusa en el cuello vesical debida a cistitis inducida por radiación.

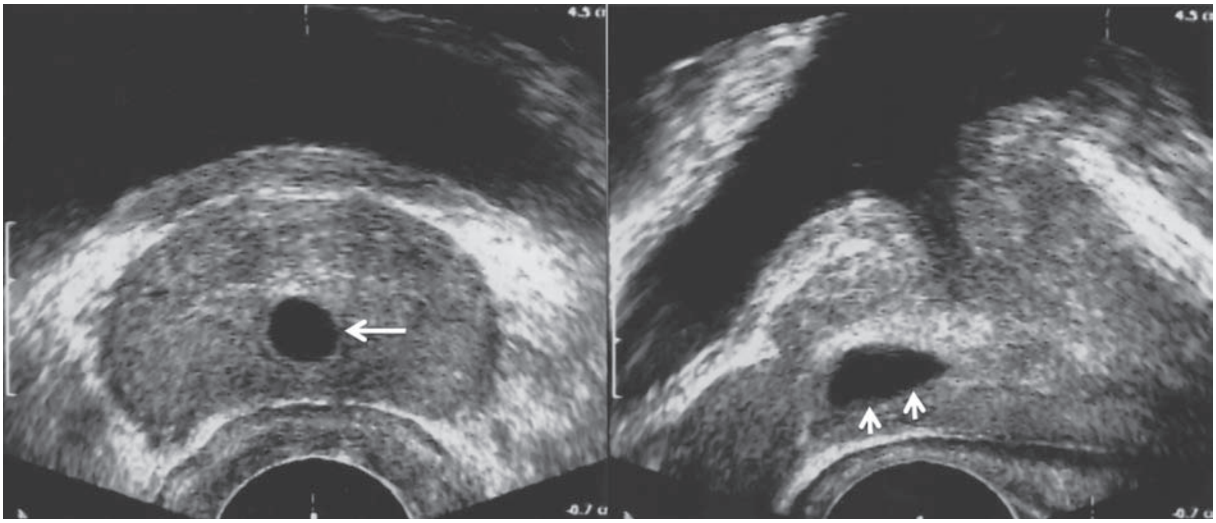
E. Tratamiento

La irrigación de la vejiga con sonda de tres vías es esencial. Puede probarse el ácido épsilon aminocaproico. El tratamiento conservador incluye irrigación de la vejiga con alumbre o nitrato de plata. Para hemorragia intensa con retención de coágulos, pueden realizarse, bajo anestesia, la evacuación cistoscópica de coágulos, la electrofulguración (Kaplan y Wolf, 2009) y la instilación de formalina en la vejiga (Donahue y Frank, 1989).[19] Una cistografía para confirmar que no hay relación con reflujo vesicoureteral antes de la instilación es importante porque la formalina puede dañar la función renal si se induce en los riñones.[17]

Giulani y colaboradores han reportado éxito mediante la embolización selectiva transondaje de las arterias ilíacas internas (Giuliani, *et al.*, 1979). Ostroff y Chenault (1982) creen que el mejor método de tratamiento, y el menos dañino, es la irrigación continua con solución de 1% de alumbre (la sal de amonio o potasio) mediante una sonda de Foley de tres vías (Giuliani, *et al.*, 1979). El alumbre puede inducir encefalopatía en pacientes con insuficiencia renal, y se recomienda la vigilancia cuidadosa de la concentración de aluminio en suero en esos pacientes (Andriole, *et al.*, 1986).[15]

El tratamiento con oxígeno hiperbárico se ha usado para cistitis hemorrágica inducida por radiación o quimioterapia con resultados estimulantes (Chong, *et al.*, 2005).[18, 20] El tratamiento con estrógeno conjugado también ha mostrado algún efecto (Liu, *et al.*, 1990).[14]

La nefrostomía bilateral para reducir el contacto urinario con la luz de la vejiga tiene una efectividad moderada. Para hematuria refractaria intensa, la cistectomía con derivación urinaria o creación de neovejiga se considera como un último recurso.



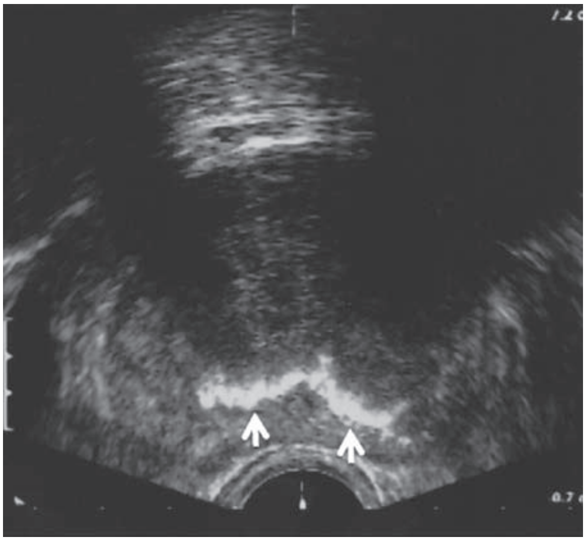
▲ **Figura 38.8.** Ecografía transrectal que muestra quiste utricular típico. La imagen transversa en la base muestra un quiste redondo (*flecha*) en la línea media posterior a la uretra (***izquierda***). En la vista sagital, el quiste suele tener forma de lágrima (*puntas de flecha*) con el extremo estrecho extendido hacia la uretra (***derecha***).

ANOMALÍAS DE LA PRÓSTATA Y LAS VESÍCULAS SEMINALES

▶ Quistes y células prostáticos

Los quistes en la próstata son muy comunes. La hipertrofia de los utrículos prostáticos suelen encontrarse en el momento de la ecografía transrectal. Esos quistes suelen ser pequeños, se encuentran en la línea media posterior a la uretra prostática y suelen tener forma de lágrima en la vista sagital (figura 38.8). Estos quistes representan remanentes embrionarios del extremo distal de los conductos de Müller. Esos quistes de la línea media suelen tener comunicación con la uretra; sin embargo, se sabe que existen algunas variantes (Furuya, *et al.*, 2008).[6] La mayor parte de estos quistes son asintomáticos y se encuentran de manera incidental. En ocasiones, los quistes pueden contener hemorragia y causar hematoespermia (Coppens, *et al.*, 2002). En raras ocasiones, se hipertrofian lo suficiente como para que se les palpe por vía rectal o aun abdominal. Mediante presión local, pueden causar síntomas de obstrucción del cuello de la vejiga (Desautel, *et al.*, 1999). El quiste utricular puede causar obstrucción de los conductos eyaculadores.[9] Este trastorno puede descubrirse durante la revisión por infertilidad masculina. Los conductos eyaculadores pueden abrirse en la línea media del quiste (Furuya, *et al.*, 2008). Otros quistes comunes en la próstata son quistes degenerativos. Estos quistes suelen verse en la zona de transición de la glándula hipertrofiada; sin embargo, también pueden verse varios quistes en la zona periférica. Esos quistes no causan síntomas.

Los cálculos prostáticos son un trastorno muy común. Casi todos los hombres de mediana edad tienen más o menos cálculos prostáticos. Por lo general, se desarrollan en el conducto prostático, cerca de la uretra prostática. Los cálculos prostáticos suelen encontrarse durante la ecografía transrectal de la próstata (figura 38.9). En general, no causan síntomas. Sin embargo, los pacientes con grandes cantidades de cálculos prostáticos pueden tener disfunción miccional que causa reflujo urinario en los conductos prostáticos.[7]



▲ **Figura 38.9.** Cálculos prostáticos típicos en ecografía transrectal que se ven como líneas curvas brillantes (*flechas*) con sombras acústicas.

Anomalías de la vesícula seminal

La agenesia unilateral o bilateral de la vesícula seminal suele descubrirse durante un estudio por infertilidad. Esta agenesia suele ser asintomática, excepto por el bajo volumen eyaculado. A la exploración, los conductos deferentes del lado afectado pueden estar ausentes. También pueden localizarse la agenesia o la ubicación ectópica del riñón del lado afectado.

La apertura ureteral ectópica en el conducto eyaculador causa una ampolla demasiado dilatada de los conductos deferentes y la vesícula seminal. A menudo, estos pacientes tienen antecedentes de epididimitis recurrente en el lado afectado. El riñón en ese lado suele ser ectópico y displásico o agenésico (Carbone, *et al.*, 2007; Cherullo, *et al.*, 2002).

BIBLIOGRAFÍA

Extrofia

Anon: Epidemiology of bladder exstrophy and epispadias: A communication from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Teratology 1987; 36(2):221-227.

Austin PF *et al.*: The prenatal diagnosis of cloacal exstrophy. J Urol 1998; 160(3, Pt 2):1179-1181.

Cervellione RM: The use of pelvic osteotomy in cloacal exstrophy. Semin Pediatr Surg 2011; 20(2):119-122.

Ebert AK *et al.*: Genital and reproductive function in males after functional reconstruction of the exstrophy-epispadias complex–long-term results. Urology 2008; 72(3):566-569; discussion 569-570.

Emanuel PG *et al.*: Prenatal detection of anterior abdominal wall defects with US. Radiographics 1995; 15(3):517-530.

Gambhir L *et al.*: Epidemiological survey of 214 families with bladder exstrophy-epispadias complex. J Urol 2008; 179(4):1539-1543.

Gargollo P *et al.*: Bladder neck reconstruction is often necessary after complete primary repair of exstrophy. J Urol 2011; 185(6, Suppl):2563-2571.

Gargollo PC, Borer JG: Contemporary outcomes in bladder exstrophy. Curr Opin Urol 2007; 17(4):272-280.

Grady RW *et al.*: Complete primary closure of bladder exstrophy. Epispadias and bladder exstrophy repair. Urol Clin North Am 1999; 26(1):95-109, viii.

Husmann DA, Rathbun SR: Long-term follow up of enteric bladder augmentations: The risk for malignancy. J Pediatr Urol 2008;4(5): 381-385; discussion 386.

Kiddoo DA *et al.*: Initial management of complex urological disorders: Bladder exstrophy. Urol Clin North Am 2004; 31(3):417-426, vii–viii.

Light JK, Scott FB: Treatment of the epispadias-exstrophy complex with the AS792 artificial urinary sphincter. J Urol 1983;129(4): 738-740.

Lowentritt BH *et al.*: Variants of the exstrophy complex: A single institution experience. J Urol 2005; 173(5):1732-1737.

Meldrum KK *et al.*: Pelvic and extremity immobilization after bladder exstrophy closure: Complications and impact on success. Urology 2003; 62(6):1109-1113.

Mitchell ME: Bladder exstrophy repair: Complete primary repair of exstrophy. Urology 2005; 65(1):5-8.

Mollard P: Bladder reconstruction in exstrophy. J Urol 1980;124(4): 525-529.

Mourtzinos A, Borer JG: Current management of bladder exstrophy. Curr Urol Rep 2004; 5(2):137-141.

Oesterling JE, Jeffs RD: The importance of a successful initial bladder closure in the surgical management of classical bladder exstrophy: Analysis of 144 patients treated at the Johns Hopkins Hospital between 1975 and 1985. J Urol 1987; 137(2):258-262.

Perlmutter AD *et al.*: Vesical neck reconstruction in patients with epispadias-exstrophy complex. J Urol 1991; 146(2, Pt 2): 613-615.

Stec AA *et al.*: The modern staged repair of classic bladder exstrophy: A detailed postoperative management strategy for primary bladder closure. J Pediatr Urol 2011.

Suson KD *et al.*: Bony abnormalities in classic bladder exstrophy: The urologist's perspective. J Pediatr Urol 2011.

Toguri AG *et al.*: Continence in cases of bladder exstrophy. J Urol 1978; 119(4):538-540.

Vining NC *et al.*: Classic bladder exstrophy: Orthopaedic surgical considerations. J Am Acad Orthop Surg 2011; 19(9):518-526.

Uraco persistente

al-Hindawi MK, Aman S: Benign non-infected urachal cyst in an adult: Review of the literature and a case report. Br J Radiol 1992; 65(772):313-316.

Bauer SB, Retik AB: Urachal anomalies and related umbilical disorders. Urol Clin North Am 1978; 5(1):195-211.

Chan ES *et al.*: Novel approach of laparoscopic transperitoneal en bloc resection of urachal tumor and umbilectomy with a comparison of various techniques. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2009; 19(3):423-426.

Chouhan M *et al.*: Utility of diffusion-weighted imaging in the presurgical diagnosis of an infected urachal cyst. Pediatr Radiol 2011; 41(1):125-128.

Cilento BG Jr *et al.*: Urachal anomalies: Defining the best diagnostic modality. Urology 1998; 52(1):120-122.

Destri GL *et al.*: The urachal pathology with umbilical manifestation: overview of laparoscopic technique. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2011; 21(9):809-814.

Gopalan A *et al.*: Urachal carcinoma: A clinicopathologic analysis of 24 cases with outcome correlation. Am J Surg Pathol 2009; 33(5): 659-668.

Holten I *et al.*: The ultrasonic diagnosis of urachal anomalies. Australas Radiol 1996; 40(1):2-5.

Mesrobian HG *et al.*: Ten years of experience with isolated urachal anomalies in children. J Urol 1997; 158(3, Pt 2):1316-1318.

Scheye T *et al.*: Anatomic basis of pathology of the urachus. Surg Radiol Anat 1994; 16(2):135-141.

Stone NN *et al.*: Laparoscopic excision of a urachal cyst. Urology 1995; 45(1):161-164.

Upadhyay V, Kukkady A: Urachal remnants: An enigma. Eur J Pediatr Surg 2003; 13(6):372-376.

Yohannes P *et al.*: Laparoscopic radical excision of urachal sinus. J Endourol 2003; 17(7):475-479; discussion 479.

Otras anomalías de la vesícula

Bhat A *et al.*: Congenital bladder diverticulum presenting as bladder outlet obstruction in infants and children. J Pediatr Urol 2011.

Bjurlin MA *et al.*: Clinical and radiographic findings of a sliding inguinoscrotal hernia containing the urinary bladder. Hernia 2011; 14(6):635-638.

Blane CE *et al.*: Bladder diverticula in children. Radiology 1994; 190(3):695-697.

Bogdanos J *et al.*: The large bladder diverticulum in children. J Pediatr Urol 2005; 1(4):267-272.

Burbige KA *et al.*: The megacystis-megaureter syndrome. J Urol 1984; 131(6):1133-1136.

Catalano O: US evaluation of inguinoscrotal bladder hernias: Report of three cases. Clin Imaging 1997; 21(2):126-128.

Confer SD *et al.*: Megacystis with an anterior urethral valve: Case report and review of literature. J Pediatr Urol 2011; 6(5): 459-462.

McCormack K *et al.*: Laparoscopic surgery for inguinal hernia repair: Systematic review of effectiveness and economic evaluation. Health Technol Assess 2005; 9(14):1-203, iii-iv.

Patle NM *et al.*: Sliding inguinal hernias: Scope of laparoscopic repair. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2011; 21(3):227-231.

Pieretti RV, Pieretti-Vanmarcke RV: Congenital bladder diverticula in children. J Pediatr Surg 1999; 34(3):468-473.

Sato T *et al.*: Megacystis and megacolon in an infant with Ehlers-Danlos syndrome. Acta Paediatr Jpn 1993; 35(4):358-360.

Cistitis intersticial o síndrome de dolor en la vejiga

Baskin LS, Tanagho EA: Pelvic pain without pelvic organs. J Urol 1992; 147(3):683-686.

Buffington CA: Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. J Urol 2004;172(4, Pt 1):1242-1248.

Burkman RT: Chronic pelvic pain of bladder origin: Epidemiology, pathogenesis and quality of life. J Reprod Med 2004; 49(3, Suppl): 225-229.

Chaiken DC *et al.*: Behavioral therapy for the treatment of refractory interstitial cystitis. J Urol 1993; 149(6):1445-1448.

Chancellor MB, Yoshimura N: Treatment of interstitial cystitis. Urology 2004; 63(3, Suppl 1):85-92.

Clemens JQ *et al.*: Case-control study of medical comorbidities in women with interstitial cystitis. J Urol 2008; 179(6):2222-2225.

Comiter CV: Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: A prospective study. J Urol 2003; 169(4):1369-1373.

Elbadawi A: Interstitial cystitis: A critique of current concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis. Urology 1997; 49(5A, Suppl):14-40.

Gillenwater JY, Wein AJ: Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. J Urol 1988; 140(1):203-206.

Hurst RE *et al.*: Urinary glycosaminoglycan excretion as a laboratory marker in the diagnosis of interstitial cystitis. J Urol 1993; 149(1): 31-35.

Johansson SL, Fall M: Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. J Urol 1990;143(6):1118-1124.

Kusek JW, Nyberg LM: The epidemiology of interstitial cystitis: Is it time to expand our definition? Urology 2001;57(6, Suppl 1): 95-99.

Lubeck DP *et al.*: Psychometric validation of the O'leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. Urology 2001; 57(6, Suppl 1):62-66.

Mayer R *et al.*: A randomized controlled trial of intravesical bacillus calmette-guerin for treatment refractory interstitial cystitis. J Urol 2005; 173(4):1186-1191.

Nickel JC: Interstitial cystitis: A chronic pelvic pain syndrome. Med Clin North Am 2004; 88(2):467-481, xii.

Nickel JC *et al.*: The bladder mucus (glycosaminoglycan) layer in interstitial cystitis. J Urol 1993; 149(4):716-718.

Nordling J: Interstitial cystitis: How should we diagnose it and treat it in 2004? Curr Opin Urol 2004; 14(6):323-327.

O'Leary MP *et al.*: The interstitial cystitis symptom index and problem index. Urology 1997; 49(5A, Suppl):58-63.

Oberpenning F *et al.*: Interstitial cystitis: An update. Curr Opin Urol 2002; 12(4):321-332.

Ottem DP, Teichman JM: What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? Urology 2005; 66(3): 494-499.

Parsons CL, Mulholland SG: Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. J Urol 1987; 138(3):513-516.

Peters KM *et al.*: Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. Urology 2007; 70(1):16-18.

Riedl CR *et al.*: Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2008; 19(5):717-721.

Rosenberg MT, Hazzard M: Prevalence of interstitial cystitis symptoms in women: A population based study in the primary care office. J Urol 2005; 174(6):2231-2234.

Sairanen J *et al.*: Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: A randomized comparative study. J Urol 2005; 174(6):2235-2238.

Sant GR *et al.*: A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. J Urol 2003; 170(3):810-815.

Sant GR, Theoharides TC: The role of the mast cell in interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994; 21(1):41-53.

Simon LJ *et al.*: The Interstitial Cystitis Data Base Study: Concepts and preliminary baseline descriptive statistics. Urology 1997; 49(5A, Suppl):64-75.

Sirinian E *et al.*: Correlation between 2 interstitial cystitis symptom instruments. J Urol 2005; 173(3):835-840.

Wesselmann U: Neurogenic inflammation and chronic pelvic pain. World J Urol 2001; 19(3):180-185.

Cuerpo extraño insertado en la vejiga

Bjornerem A, Tollan A: Intrauterine device—primary and secondary perforation of the urinary bladder. Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76(4):383-385.

Bjurlin MA, Berger AD: Herniorrhaphy mesh as nidus for bladder calculi. Urology 2011; 78(2):329-330.

Cardozo L: Recurrent intra-vesical foreign bodies. Br J Urol 1997; 80(4):687.

Chuang YT *et al.*: Laparoscopic removal of a migrated intrauterine contraceptive device with bladder penetration. Taiwan J Obstet Gynecol 2010; 49(4):518-520.

Hick EJ *et al.*: Bladder calculus resulting from the migration of an intrauterine contraceptive device. J Urol 2004; 172(5, Pt 1):1903.

Mastromichalis M *et al.*: Urethral foreign body insertion for secondary gain in the incarcerated population. Can J Urol 2011; 18(5): 5916-5917.

Stone NN *et al.*: Laparoscopic excision of a urachal cyst. Urology 1995; 45(1):161-164.

Manifestaciones vesicales de alergia

Popescu OE *et al.*: The spectrum of eosinophilic cystitis in males: Case series and literature review. Arch Pathol Lab Med 2009; 133(2):289-294.

Rubin L, Pincus MB: Eosinophilic cystitis: The relationship of allergy in the urinary tract to eosinophilic cystitis and the pathophysiology of eosinophilia. J Urol 1974; 112(4):457-460.

Salman M *et al.*: Eosinophilic cystitis simulating invasive bladder cancer: A real diagnostic challenge. Int Urol Nephrol 2006; 38 (3-4):545-548.

Thompson RH *et al.*: Clinical manifestations and functional outcomes in children with eosinophilic cystitis. J Urol 2005; 174(6):2347-2349.

Watanabe M *et al.*: A case of eosinophilic cystitis that was treated with oral suplatast tosilate (IPD-1151T). Hinyokika Kiyo 2009; 55(11): 715-719.

Divertículos

Gerridzen RG, Futter NG: Ten-year review of vesical diverticula. Urology 1982; 20(1):33-35.

Khonsari S *et al.*: Intraoperative catheter management during laparoscopic excision of a giant bladder diverticulum. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2004; 14(1):47-50.

Kural AR *et al.*: Robot-assisted laparoscopic bladder diverticulectomy combined with photoselective vaporization of prostate: a case report and review of literature. J Endourol 2009; 23(8):1281-1285.

Macejko AM *et al.*: Cystoscope- and robot-assisted bladder diverticulectomy. J Endourol 2008; 22(10):2389-2391; discussion 2391-2382.

Prakash et al: Urinary bladder diverticulum and its association with malignancy: An anatomical study on cadavers. Rom J Morphol Embryol 2010; 51(3):543-545.

Yu CC *et al.*: Intradiverticular tumors of the bladder: surgical implications—An eleven-year review. Eur Urol 1993; 24(2):190-196.

Fístulas vesicales

Amendola MA *et al.*: Detection of occult colovesical fistula by the Bourne test. AJR Am J Roentgenol 1984; 142(4):715-718.

Ayhan A *et al.*: Results of treatment in 182 consecutive patients with genital fistulas. Int J Gynaecol Obstet 1995; 48(1):43-47.

Badlani G *et al.*: Enterovesical fistulas in Crohn disease. Urology 1980; 16(6):599-600.

Blaivas JG *et al.*: Early versus late repair of vesicovaginal fistulas: Vaginal and abdominal approaches. J Urol 1995; 153(4):1110-1112; discussion 1112-1113.

Chapple C, Turner-Warwick R: Vesico-vaginal fistula. BJU Int 2005; 95(1):193-214.

Gilmour DT *et al.*: Lower urinary tract injury during gynecologic surgery and its detection by intraoperative cystoscopy. Obstet Gynecol 1999; 94(5, Pt 2):883-889.

Huang WC *et al.*: Surgical repair of vesicovaginal fistulas. Urol Clin North Am 2002; 29(3):709-723.

Huettner PC *et al.*: Colouterine fistula complicating diverticulitis: Charcoal challenge test aids in diagnosis. Obstet Gynecol 1992; 80(3, Pt 2):550-552.

Joseph RC *et al.*: Genitourinary tract gas: Imaging evaluation. Radiographics 1996; 16(2):295-308.

Kirsh GM *et al.*: Diagnosis and management of vesicoenteric fistulas. Surg Gynecol Obstet 1991; 173(2):91-97.

Kwon EO *et al.*: The poppy seed test for colovesical fistula: big bang, little bucks! J Urol 2008; 179(4):1425-1427.

McKay HA: Vesicovaginal fistula repair: Transurethral suture cystorrhaphy as a minimally invasive alternative. J Endourol 2004; 18(5): 487-490.

Melchior S *et al.*: Diagnosis and surgical management of colovesical fistulas due to sigmoid diverticulitis. J Urol 2009; 182(3):978-982.

Moon SG *et al.*: Pelvic fistulas complicating pelvic surgery or diseases: spectrum of imaging findings. Korean J Radiol 2001; 2(2):97-104.

Moss RL, Ryan JA Jr: Management of enterovesical fistulas. Am J Surg 1990; 159(5):514-517.

Persky L *et al.*: Nondelay in vesicovaginal fistula repair. Urology 1979; 13(3):273-275.

Raghavaiah NV: Double-dye test to diagnose various types of vaginal fistulas. J Urol 1974; 112(6):811-812.

Simoneaux SF, Patrick LE: Genitourinary complications of Crohn's disease in pediatric patients. AJR Am J Roentgenol 1997; 169(1): 197-199.

Tamam M *et al.*: Direct radionuclide cystography imaging in colovesical fistula due to inguinal hernia operation complication. Ann Nucl Med 2009; 23(7):693-696.

Lipomatosis pélvica

Heyns CF: Pelvic lipomatosis: A review of its diagnosis and management. J Urol 1991; 146(2):267-273.

Heyns CF *et al.*: Pelvic lipomatosis associated with cystitis glandularis and adenocarcinoma of the bladder. J Urol 1991; 145(2): 364-366.

Masumori N, Tsukamoto T: Pelvic lipomatosis associated with proliferative cystitis: Case report and review of the Japanese literature. Int J Urol 1999; 6(1):44-49.

Miglani U *et al.*: Rare etiology of obstructive uropathy: Pelvic lipomatosis. Urol Int 2010; 84(2):239-241.

Mordkin RM *et al.*: The radiographic diagnosis of pelvic lipomatosis. Tech Urol 1997; 3(4):228-230.

Sozen S *et al.*: The importance of re-evaluation in patients with cystitis glandularis associated with pelvic lipomatosis: A case report. Urol Oncol 2004; 22(5):428-430.

Cistitis hemorrágica no infecciosa

Andriole GL *et al.*: Danazol-induced cystitis: An undescribed source of hematuria in patients with hereditary angioneurotic edema. J Urol 1986; 135(1):44-46.

Ballen KK *et al.*: Safety and cost of hyperhydration for the prevention of hemorrhagic cystitis in bone marrow transplant recipients. Oncology 1999; 57(4):287-292.

Bracis R *et al.*: Methicillin hemorrhagic cystitis. Antimicrob Agents Chemother 1977; 12(3):438-439.

Chong KT *et al.*: Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis. Urology 2005; 65(4): 649-653.

Cox PJ: Cyclophosphamide cystitis—Identification of acrolein as the causative agent. Biochem Pharmacol 1979; 28(13):2045-2049.

deVries CR, Freiha FS: Hemorrhagic cystitis: A review. J Urol 1990; 143(1):1-9.

Donahue LA, Frank IN: Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis: Analysis of therapy. J Urol 1989; 141(4):809-812.

Efros M *et al.*: Cyclophosphamide-induced hemorrhagic pyelitis and ureteritis associated with cystitis in marrow transplantation. J Urol 1990; 144(5):1231-1232.

Giuliani L *et al.*: Gelatin foam and isobutyl-2-cyanoacrylate in the treatment of life-threatening bladder haemorrhage by selective transcatheter embolisation of the internal iliac arteries. Br J Urol 1979; 51(2):125-128.

Goren MP *et al.*: Combined intravenous and oral mesna in outpatients treated with ifosfamide. Cancer Chemother Pharmacol 1997; 40(5):371-375.

Kaplan JR, Wolf JS Jr: Efficacy and survival associated with cystoscopy and clot evacuation for radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis. J Urol 2009; 181(2): 641-646.

Levenback C *et al.*: Hemorrhagic cystitis following radiotherapy for stage Ib cancer of the cervix. Gynecol Oncol 1994; 55(2): 206-210.

Liu YK *et al.*: Treatment of radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis using conjugated estrogen. J Urol 1990; 144(1): 41-43.

Anomalías de la próstata y las vesículas seminales

Carbone A *et al.*: Renal aplastic dysplasia and ipsilateral ectopic ureter obstructing the seminal via: A possible cause of male infertility. Eur Urol 2007; 52(1):268-272.

Cherullo EE *et al.*: Laparoscopic management of congenital seminal vesicle cysts associated with ipsilateral renal agenesis. J Urol 2002; 167(3):1263-1267.

Coppens L *et al.*: Adult mullerian duct or utricle cyst: Clinical significance and therapeutic management of 65 cases. J Urol 2002; 167(4): 1740-1744.

Desautel MG *et al.*: Mullerian duct remnants: surgical management and fertility issues. J Urol 1999; 162(3, Pt 2):1008-1013; discussion 1014.

Furuya R *et al.*: New classification of midline cysts of the prostate in adults via a transrectal ultrasonography-guided opacification and dye-injection study. BJU Int 2008; 102(4):475-478.

39

Disfunción sexual masculina

Tom F. Lue, MD, FACS, ScD (Hon)

Se estima que más de la mitad de los hombres entre 40 y 70 años en Estados Unidos son incapaces de lograr o mantener una erección peneana suficiente para un desempeño sexual satisfactorio. Avances en el tratamiento farmacológico para la disfunción eréctil (ED), junto con una mejor comprensión de la disfunción sexual masculina, han producido mayores cantidades de pacientes que buscan ayuda médica por preocupaciones sexuales. Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo-5 (PDE-5I) orales han surgido como el tratamiento preferido de primera línea de ED en todo el mundo debido a su eficacia, su facilidad de uso y la seguridad del paciente. La función eréctil puede evaluarse ahora por la respuesta de estos fármacos en casa o en la inyección intracavernosa (ICI) de fármacos vasoactivos en el consultorio, y pruebas de diagnóstico mejoradas pueden diferenciar entre tipos de impotencia. La satisfacción del paciente con prótesis peneana es elevada, porque la última generación de dispositivos es más compleja y durable que nunca. Los tratamientos actuales siguen evolucionando y nuevos tratamientos como citoblastos y genéticos pueden representar la siguiente generación de soluciones fisiológicas más específicas de la enfermedad para varios tipos de ED (Bahk, *et al.*, 2010; Lin, *et al.*, 2009; Melman, *et al.*, 2007).

FISIOLOGÍA DE LA ERECCIÓN PENEANA

▶ Inervación del pene

El centro medular autónomo de la erección está localizado en el núcleo intermediolateral de la médula espinal, en los niveles S2 a S4 y T12 a L2. Fibras nerviosas de los segmentos medulares toracolumbar (simpático) y sacro (parasimpático) se unen para formar plexos hipogástricos y pélvicos inferiores, lo que envía ramas a los órganos pélvicos. Las fibras que inervan el pene (nervios cavernosos) viajan a lo largo del aspecto posterolateral de las vesículas seminales y la próstata y luego acompañan a la uretra membranosa a través del diafragma genitourinario (figura 39.1). Algunas de estas fibras entran en el cuerpo cavernoso y el esponjoso con las arterias cavernosas y bulbouretrales. Otras viajan en sentido distal con el nervio dorsal y entran en estos cuerpos en varios lugares para alimentar las porciones media y distal del pene. Las ramas terminales de los nervios cavernosos inervan las arterias helicinas y el músculo liso trabecular, y son responsables de eventos vasculares durante la tumefacción y la destumefacción.

El centro de las motoneuronas somáticas está localizado en el asta ventral de los segmentos S2 a S4 (núcleo de Onuf). Las fibras motoras unen el nervio pudendo para inervar los músculos bulbocavernosos e isquiocavernosos. Los nervios sensitivos somáticos se originan en los receptores del pene para transmitir dolor, temperatura, toque y sensaciones vibratorias. El encéfalo tiene un efecto modulador en las vías medulares de la erección, de manera específica el área preóptica medial y el núcleo paraventricular del hipotálamo, la materia gris del periacueducto en el mesencéfalo y el núcleo paragigantocelular de la médula. Las imágenes de tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética nuclear han permitido mayor comprensión de la activación encefálica durante la excitación sexual y el orgasmo al medir la circulación o la actividad cerebral regional. Estas hormonas poderosas, usadas en el estudio de una función encefálica más elevada y la activación central de la excitación sexual, pueden definir mejor la fisiopatología relacionada con diversos trastornos que incluyen ED psicogénica, eyaculación prematura y disfunción orgásmica (Georgiadis y Holstege, 2005).

Tres tipos de erecciones se observan en seres humanos: por estimulación genital (con contacto o reflexogénica), por estimulación central (sin contacto o psicogénica) y de origen central (nocturna). La erección con estimulación genital es inducida por estimulación táctil del área genital. Este tipo de erección puede preservarse en lesiones de la médula espinal superior, aunque las erecciones suelen ser de corta duración y mal controladas por el individuo. La erección con estimulación central es más compleja, y surge de recuerdos, fantasía, estimulación visual o auditiva. Las erecciones con origen central pueden ocurrir de manera espontánea, sin estimulación o durante el sueño; la mayor parte de las erecciones surgen durante el sueño con movimiento rápido de los ojos (REM). Durante el sueño REM, las neuronas colinérgicas en el tegmento pontino lateral se activan mientras las neuronas adrenérgicas en el locus cerúleo y las neuronas serotoninérgicas en el rafé del mesencéfalo están inactivas. Esta activa-

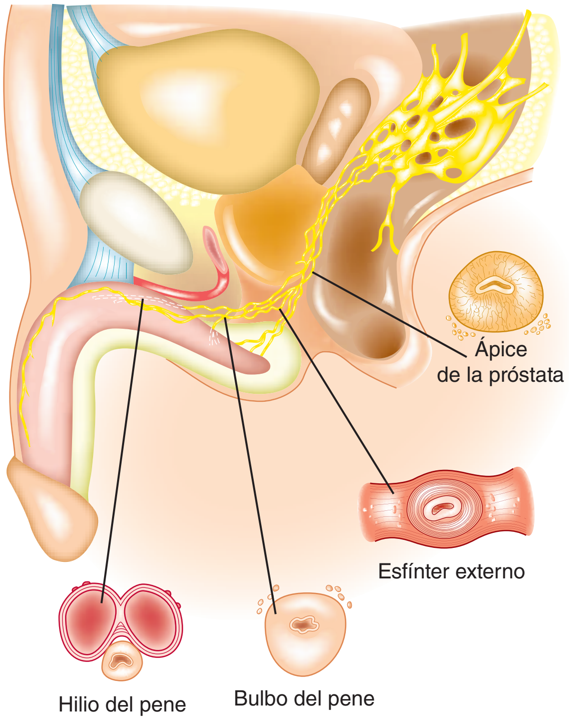


Figura 39.1. Ubicación de los nervios cavernosos en relación con la uretra.

ción diferencial puede ser responsable de las erecciones nocturnas durante el sueño REM. Es de llamar la atención que la cantidad y duración de las erecciones en hombres con hipogonadismo o que reciben tratamiento antiandrogénico es muy reducida (Granata, *et al.*, 1997).

Anatomía y hemodinámica de la erección peneana

La túnica de los cuerpos cavernosos es una estructura con dos capas y varias subcapas. Los haces circulares internos aportan y contienen el tejido cavernoso. A partir de esta capa interna, los pilares intracavernosos que actúan como puntales irradian para aumentar el tabique; ambas estructuras proporcionan soporte al cuerpo cavernoso. Los haces de capa externa están orientados en sentido longitudinal y se extienden del glande a la cruz proximal. Estas fibras se insertan en la rama púbica inferior pero están ausentes en las posiciones de las 5 y 7 horas de un reloj simulado. En contraste, el cuerpo esponjoso carece de una capa externo y puntales intracorporales, que aseguran una estructura de presión inferior durante la erección. La túnica está compuesta de fibras elásticas que forman una red en que descansan las fibras de colágeno. Las venas emisarias recorren una corta distancia entre las capas internas y externas, a menudo perforan las capas externas en sentido oblicuo. Ramas de la arteria dorsal toman una ruta perpendicular más directa y están rodeadas por una vaina fibrosa periarterial (Hsu, *et al.*, 2004).

La arteria pudenda interna pareada es la principal portadora de la irrigación sanguínea al pene; está dividida en tres ramas: las arterias bulbouretral, dorsal y cavernosa (arteria profunda). La arteria cavernosa irriga a los cuerpos cavernosos; la arteria dorsal, la piel, el tejido subcutáneo, y el glande; y la arteria bulbouretral, el cuerpo esponjoso. En algunos casos, las arterias accesorias pudendas de las arterias ilíaca u obturadora pueden irrigar una mayor parte del pene, y a menudo se observan colaterales entre las tres ramas. El drenado venoso del glande se hace a través de la vena dorsal profunda. El cuerpo esponjoso es drenado por medio de las venas circunflejas, uretral y bulbar, pero el drenado del cuerpo cavernoso es más complejo: los tallos medio y distal se drenan mediante las venas dorsal profunda y periarterial a los plexos preprostáticos, mientras que la parte proximal es drenada por las venas cavernosa y crural a los plexos preprostáticos y la vena pudenda interna. El drenado de los tres cuerpos se origina en las venas debajo de la túnica, que se une para formar venas emisarias. El glande posee cuantiosas venas grandes y pequeñas que se comunican de manera libre con las venas dorsales. La piel del pene y el tejido subcutáneo se drenan mediante las venas dorsales superficiales, que luego se vacían en las venas safenas.

La activación de los nervios autónomos produce una erección completa secundaria a relleno y atrapamiento de la sangre en los cuerpos cavernosos. Después de que se ha logrado la erección completa, la contracción del músculo isquiocavernoso (a partir de la activación de los nervios somáticos) comprime los cuerpos proximales y eleva la presión intracorporal muy por arriba de la arterial sistólica, lo que produce una erección rígida (cuadro 39.1). Esta fase rígida ocurre de manera natural durante la masturbación o el acto sexual pero también puede ocurrir por un ligero doblado del pene, sin acción muscular. El proceso de la erección puede dividirse en fases, como se muestra en el cuadro 39.1 y la figura 39.2. La hemodinámica del glande es un poco diferente. El flujo arterial aumenta de manera similar a la del tallo. Sin embargo, debido a que carece de la túnica albugínea, el glande funciona como una fístula arteriovenosa durante la fase de erección completa. No obstante, durante la erección rígida, la mayor parte de los canales venosos están comprimidos de manera temporal, y puede observarse mayor congestión del pene (Lue, 2000).

Mecanismo de erección peneana

El tejido eréctil del pene, de manera específica el cavernoso, el arteriolar y la musculatura lisa de la pared arterial, es clave para el proceso eréctil. En el estado flácido, estos músculos lisos se contraen de manera tónica debido al tono intrínseco del músculo liso y tal vez secreción adrenérgica tónica, lo que sólo permite una pequeña cantidad de flujo arterial para fines nutricionales. La presión arterial parcial de oxígeno

Cuadro 39.1. Fases del proceso de erección.[a]

Fase flácida (1)
Circulación arterial y venosa mínima; valores de gas en sangre iguales a los de la sangre venosa.

Fase latente (llenado) (2)
Flujo aumentado en la arteria pudenda interna durante las fases sistólica y diastólica. Presión reducida en la arteria pudenda interna; presión intracavernosa sin cambio. Cierta elongación del pene.

Fase de tumefacción (3)
Elevación de la presión intracavernosa hasta que se logra la erección completa. El pene muestra más expansión y elongación con el pulso. El flujo arterial se reduce a medida que la presión se eleva. Cuando la presión intracavernosa se eleva por arriba de la presión diastólica, el flujo ocurre sólo en las fases sistólicas.

Fase de erección completa (4)
La presión intracavernosa puede elevarse hasta 90 a 100% de la presión sistólica. El flujo arterial es menor que en la fase inicial de llenado. Aunque los canales venosos están muy comprimidos, con excepción de los proximales, el flujo venoso total es un poco más elevado que el venoso en la fase flácida. Los valores de gas en sangre se acercan a los de la sangre arterial.

Fase de erección rígida (5)
Como resultado de la contracción del músculo isquiocavernoso, la presión intracavernosa se eleva por arriba de la presión arterial, lo que produce una erección rígida. Durante esta fase no entra sangre en el cuerpo cavernoso. La duración de esta fase es corta y no causa isquemia o daño tisular.

Fase de destumefacción (6)
Después de la eyaculación y el cese de la estimulación erótica, se reanuda la descarga del tono simpático, lo que produce contracción de los músculos lisos alrededor de las sinusoides y las arteriolas. Esto reduce el flujo arterial al nivel flácido, reabre los canales venosos y expele sangre de los espacios sinusoidales. El pene regresa a su longitud y circunferencia flácidas.

[a] Los números 1 a 6 corresponden a las fases mostradas en la figura 39.2.

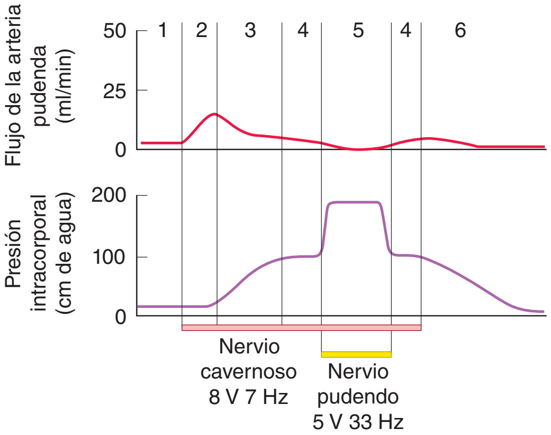
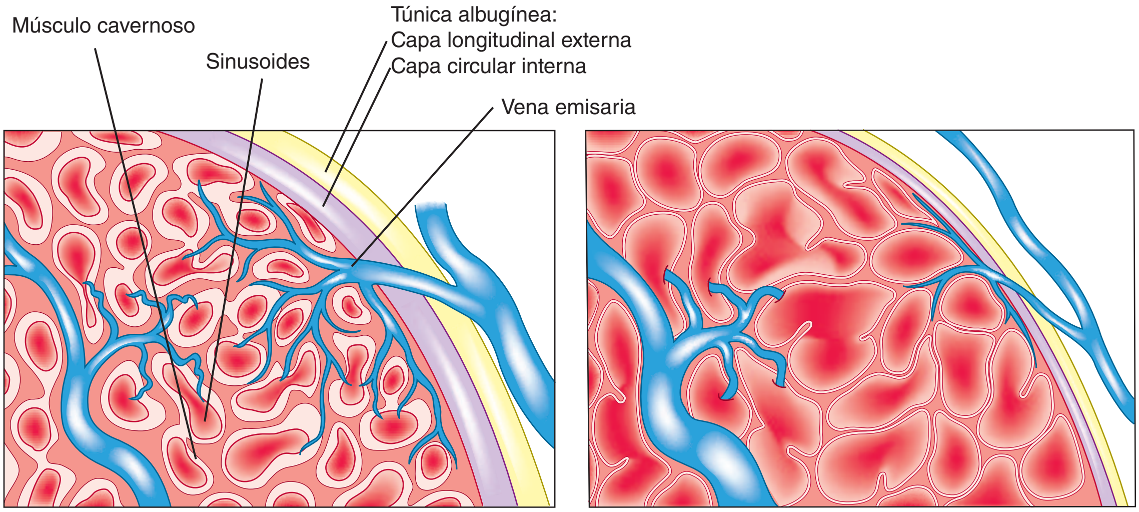


Figura 39.2. Fases de la erección peneana (inducida en monos mediante neuroestimulación). Los números corresponden a las fases delimitadas en el cuadro 39.1. (Trazado inferior = presión intracavernosa; trazado superior = flujo dentro de la arteria pudenda interna.)

(PO_2) es de casi 35 mmHg. Cuando el músculo liso se relaja debido a la liberación de neurotransmisores, la resistencia al flujo entrante cae a un mínimo. Se presenta vasodilatación arterial y arteriolar, y las sinusoides se expanden para recibir un gran aumento de flujo. El atrapamiento de la sangre causa que el pene se alargue y ensanche con rapidez hasta que se alcanza la capacidad de la túnica albugínea. La expansión de las paredes sinusoidales entre sí y de la túnica albugínea produce compresión de los plexos venosos subtunicales. Además, el estiramiento desigual de las capas de la túnica albugínea comprime las venas emisarias y reduce de manera efectiva el flujo venoso al mínimo (Lue, 2000; figuras 39.3A y B). La presión intracavernosa (ICP) y PO_2 aumenta a casi 100 y 90 mmHg, de manera respectiva, elevando al pene desde una posición dependiente al estado erecto; aumentos adicionales en la presión (a varios cientos de milímetros de mercurio) debidos a la contracción de los músculos isquiocavernosos producen la fase de erección rígida (Dean y Lue, 2005; Gratzke, *et al.*, 2010).

Hormonas y función sexual

Los andrógenos son esenciales para la madurez sexual masculina. La testosterona (T) regula la secreción de gonadotropina y el desarrollo muscular; la dihidrotestosterona media la maduración sexual masculina, incluidos crecimiento de pelo, acné, patrón masculino de calvicie y espermatogénesis. En adultos, la deficiencia de andrógenos produce reducción de la libido (interés sexual) y emisión seminal alterada. El envejecimiento está relacionado con una declinación progresiva de testosterona, dehidroepiandrosterona, tiroxina, melatonina y somatotropina (hormona del crecimiento) y concentraciones elevadas de la globulina de fijación a las hormonas sexuales, gonadotropinas hipofisarias y prolactina (Morales, 2005). En un estudio longitudinal de hombres de mediana edad por 7 a 10 años, las concentraciones totales de T descendieron a 0.8%/año de edad, mientras que la T libre y fijada a albúmina declinó casi 2%/año. La globulina fijada a la hormona sexual aumentó en 1.6%/año (Feldman, *et al.*, 2002). Las concentraciones de testosterona no corresponden a la gravedad de la ED; sin embargo, se han observado concentraciones inferiores en hombres con libido reducida. Aunque la frecuencia, magnitud y latencia de las erecciones peneanas nocturnas son reducidas con una T menor, se preserva la respuesta eréctil a estimulación sexual visual en hombres con hipogonadismo, lo que sugiere que los andrógenos no son esenciales para la erección. Debido a la acción inhibidora de la prolactina en la actividad dopaminérgica central y a las disminuciones resultantes en la secreción de gonadoliberina (hormona liberadora de gonadotropina), la hiperprolactinemia por cualquier causa produce disfunción reproductiva y sexual (Corona, *et al.*, 2004).



▲ **Figura 39.3.** El mecanismo de la erección peneana. En el estado flácido ***(A)***, las arterias, arteriolas y sinusoides están contraídas. Los plexos venulares intersinusoidales y subtunicales están abiertos, con flujo libre a las venas emisarias. En el estado erecto ***(B)***, los músculos de la pared sinusoidal y las arteriolas se relajan, lo que permite flujo máximo a los espacios sinusoidales permeables. La mayor parte de las vénulas están comprimidas entre las sinusoides que se expanden. Aun las vénulas intermediarias más grandes están cubiertas por arriba y por abajo, y aplastadas por sinusoides distendidos, y por la túnica albugínea no distensible. Esto reduce de manera efectiva la capacidad venosa a un mínimo.

▶ Neurotransmisores y farmacología de la erección

El control neural de la erección peneana incluye sistemas neuroefectores adrenérgicos, colinérgicos y no adrenérgicos (NANC). Los nervios adrenérgicos median la contracción del músculo liso intracavernoso, manteniendo al pene en un estado sin erección. En la actualidad, se sugiere que la contracción simpática es mediada por la activación de receptores alfa-1a y alfa-1d-adrenérgicos posinápticos y modulados por receptores alfa-2-adrenérgicos presinápticos (Giuliano, *et al.*, 2004). Los nervios colinérgicos pueden contribuir a la relajación del músculo liso y la erección peneana a través de la inhibición de nervios adrenérgicos a través de interneuronas inhibidoras y la liberación de óxido nítrico (NO) del endotelio mediante la acetilcolina (Saenz de Tejada, *et al.*, 2004).

El principal neurotransmisor para la erección peneana es óxido nítrico del parasimpático, nervios terminales de NANC. Una vez que la sangre fluye en las sinusoides, la tensión de la vaina también puede liberar óxido nítrico del endotelio para aumentar la relajación del músculo liso y la erección. Además, la tensión de oxígeno y las sustancias secretadas por células endoteliales que recubren los espacios sinusoidales, prostaglandinas, endotelinas y angiotensina también pueden intervenir en la erección peneana y la destumefacción (Musicki y Burnett, 2006). Los agentes capaces de la inducción de la erección y que causan destumefacción se presentan en el cuadro 39.2.

Aunque los mecanismos de acción varían, las sustancias que inducen erección causan que el músculo liso se relaje y los agentes destumefactores hacen que se contraigan.

▶ Mecanismo molecular de la contracción y relajación del músculo liso

La contracción del músculo liso está regulada por Ca^{2+}. A medida que el Ca^{2+} citosólico libre aumenta a partir de las concentraciones en reposo desde 120 a 270 hasta 500 a 700 nM, el complejo de la calmodulina-4 Ca^{2+} se fija a la miosina cinasa de cadena ligera. La cinasa activada fosforila la cadena ligera e inicia un ciclo de contracción (Gratzke, *et al.*, 2010). Una vez que el Ca^{2+} citosólico regresa a las concentraciones de referencia, las vías sensibilizadas al calcio toman el control. La activación de receptores excitatorios acoplados a proteínas G causan contracción al aumentar la sensibilidad al calcio sin cambios en las concentraciones del Ca^{2+} citosólico. Esta vía incluye RhoA, una pequeña proteína G monomérica que activa Rho-cinasa. La Rho-cinasa activada fosforila y, por tanto, inhibe, la subunidad reguladora de músculo liso miosina fosfatasa, previniendo la desfosforilación de miofilamentos y manteniendo el tono contráctil (Jin y Burnett, 2006). El consenso que está surgiendo es que la contracción fásica del músculo liso peneano es regulada por el aumento en el Ca^{2+} citosólico y que la contracción tónica es gobernada por vías que sensibilizan el calcio.

Cuadro 39.2. Agentes que se ha reportado que inducen o inhiben la erección peneana.

Inductores	Inhibidores
Papaverina	Fenilefrina
Fentolamina	Epinefrina
Fenoxibenzamina	Norepinefrina
Timoxamina	Metaraminol
Alprostadil (prostaglandina E1)	Efedrina
Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)	Prostaglandina I 2
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)	Prostaglandina F 2α
Donador de óxido nítrico	Tromboxano A 2 (TXA2)
Activador de la guanilato ciclasa	Endotelina
Agonista del receptor de la dopamina	Angiotensina II
Inhibidores de la fosfodiesterasa	
Inhibidores de la Rho-cinasa	
Agonista de los receptores de melanocortina	

Transducción de señal en la erección peneana

Durante la estimulación sexual, el óxido nítrico liberado de terminales nerviosas y el endotelio se difunde en las células de músculo liso trabecular y arterial para activar guanilil ciclasa, catalizando la formación del segundo mensajero monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). El cGMP, a su vez, activa las proteínas G cinasa, fosforilando canales de potasio y calcio; el resultado final es hiperpolarización, reducción del calcio intracitoplásmico y disociación de la cabeza de miosina de la actina a medida que el músculo liso se relaja. El monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) es otro segundo mensajero que interviene en la relajación del músculo liso y se activa mediante moléculas de señalización de cAMP como adenosina, péptidos relacionados con genes de la calcitonina y prostaglandinas (Lin, *et al.*, 2005).

Estos segundos mensajeros activan proteínas cinasas dependientes de cAMP y cGMP, lo que produce una caída del calcio libre citosólico y la relajación del músculo liso a través de la 1) apertura de los canales de potasio y la hiperpolarización; 2) secuestro de calcio intracelular por parte del retículo endoplásmico, y 3) bloqueo del influjo de calcio a través de la inhibición de canales de calcio dependientes del voltaje (Dean y Lue, 2005). Por otra parte, norepinefrina, fenilefrina y endotelina activan, al parecer, la fosfolipasa C, lo que lleva a la formación de trifosfato de inositol y diacilglicerol. El resultado neto es mayor calcio citoplásmico y la posterior contracción del músculo liso. La destumefacción ocurre después de la degradación de cGMP y cAMP a GMP y AMP, respectivamente, mediante fosfodiesterasas específicas. Se han identificado 11 clases de fosfodiesterasas. El pene tiene abundancia de PDE-5 (específico de GMP) y, por tanto, PDE-5I selectivos (sildenafil, vardenafil y tadalafil) pueden mejorar las erecciones peneanas con ED.

Comunicación intercelular

Las uniones intercelulares comunicantes son canales intercelulares acuosos que interconectan el citoplasma de células adyacentes en muchos tejidos. En el pene, las células de músculo liso están inervadas de manera escasa por las ramas terminales de los nervios cavernosos. Por tanto, las uniones intercelulares comunicantes juegan un papel vital en la comunicación intercelular dentro del cuerpo cavernoso, lo que permite que el pene funcione como una unidad (Melman, *et al.*, 2007).

DISFUNCIÓN SEXUAL MASCULINA

La disfunción sexual masculina, que denota la incapacidad de alcanzar una relación sexual satisfactoria, puede incluir la inadecuación de la erección o problemas con emisión, eyaculación u orgasmo.

Eyaculación precoz (rápida) alude a la ocurrencia persistente o recurrente de la eyaculación con estimulación sexual mínima antes, durante, o poco después de la penetración y antes de que la persona lo desee.

Eyaculación retardada es la demora indebida en el alcance de un clímax durante la actividad sexual.

Eyaculación retrógrada denota flujo hacia atrás de semen en la vejiga durante la eyaculación, debido a un mecanismo incompetente del cuello de la vejiga.

Anorgasmia es la incapacidad de alcanzar un orgasmo durante la actividad sexual consciente, aunque puede ocurrir emisión nocturna.

EPIDEMIOLOGÍA

En el Massachusetts Male Aging Study, a partir de una encuesta en la comunidad aplicada a hombres entre 40 y 70 años de edad, se encontró que 52% de quienes respondieron tenían algún grado de ED: 17% leve, 25% moderado y 10% completo. Aunque la prevalencia de ED leve siguió constante (17%) entre la edad de 40 y 70, hubo una duplicación en la cantidad de hombres que reportan ED moderada (de 17 a 34%) y una triplicación en la cantidad de hombres que reportan ED completa (de 5 a 15%) (Feldman, *et al.*, 1994). Más de 70% de hombres mayores de 65 años reportan que son sexualmente activos; sin embargo, 40% están insatisfechos con su función sexual (Braun, *et al.*, 2000). Entre los principales predictores de ED están hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y cardiopatía. Al parecer, el riesgo de ED aumenta con el tabaquismo y puede ocurrir de una manera dependiente de la dosis (Polsky, *et al.*, 2005). Hay una mayor prevalencia de ED en hombres que fueron sometidos a radiación o cirugía por cáncer de próstata u otros cánceres pélvicos. Entre los factores psicológicos que se correlacionan con ED están baja autoestima, depresión, ansiedad, enojo e insatisfacción con la relación (Althof, *et al.*, 2006). Se ha encontrado que otras dis-

Cuadro 39.3. Nueva clasificación de ED recomendada por la International Society for Sexual Medicine.

I. Psicogénicas
  1. Tipo generalizado
    A. Falta de respuesta generalizada
      a) Falta primaria de estimulación sexual.
      b) Declinación relacionada con la edad en la excitación sexual.
    B. Inhibición generalizada
      a) Trastorno crónico de intimidad sexual.
  2. Tipo situacional
    A. Relacionada con la pareja
      a) Falta de excitación en una relación específica.
      b) Falta de excitación debida a preferencia de objeto sexual.
      c) Inhibición central alta debida a conflicto con la pareja o amenaza.
    B. Relacionada con el desempeño
      a) Relacionada con otra disfunción o disfunciones sexuales (como eyaculación rápida).
      b) Ansiedad por desempeño situacional (miedo o fracaso).
    C. Trastorno psicológico o relacionado con un ajuste
      a) Relacionada con estado de humor negativo (como depresión) o tensión importante en la vida (p. ej., muerte de la pareja).

II. Orgánicas
  1. Neurogénicas
  2. Hormonales
  3. Arteriales
  4. Cavernosas (venogénica)
  5. Inducida por fármacos

III. Orgánicas y psicogénicas (el tipo más común)

funciones sexuales masculinas también son muy prevalentes: eyaculación prematura y libido reducida (falta de interés sexual) son preocupaciones de los pacientes.

CLASIFICACIÓN Y PATOGÉNESIS

El sistema de clasificación de ED de uso más común abarca etiologías orgánicas, psicogénicas y mezcladas de ED, y es respaldada por la International Society of Impotence Research (cuadro 39.3). En la década de 1950, se creía que 90% de los casos de ED eran psicogénicos. Ahora, la mayoría de los autores cree que la ED orgánica y psicogénica combinada es la más común.

▶ Trastornos psicológicos

Muchos trastornos psicológicos (ansiedad por desempeño, tensiones en la relación, falta de excitación sexual, depresión y esquizofrenia) pueden causar o agravar ED. El comportamiento sexual y la erección peneana son controladas por el hipotálamo, la corteza cerebral y el sistema límbico. Dada la cantidad y complejidad de factores conocidos y aún no identificados que intervienen, no causa sorpresa que la patogénesis de la ED psicogénica aún sea motivo de especulación. Los posibles mecanismos propuestos son desequilibrio de neurotransmisores centrales, exceso de inhibición del centro de erección medular por parte del tallo encefálico, inadecuada liberación de óxido nítrico y exceso de actividad simpática (Bodie, *et al.*, 2003).

▶ Trastornos neurogénicos

Se ha estimado que hasta 20% de toda ED es de origen neurogénico, que se debe a patologías periféricas (nervios cavernoso y pudendo) o centrales. En hombres con lesión de la médula espinal, el grado de función eréctil depende de la naturaleza, ubicación y extensión de la lesión. Las lesiones encefálicas relacionadas con ED son demencias, enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular, tumores, traumatismo y síndrome de Shi-Drager (Papatsoris, *et al.*, 2006). La neuropatía periférica debida a diabetes, el abuso de alcohol crónico o la deficiencia de vitaminas pueden afectar a las terminaciones nerviosas y producir una deficiencia de neurotransmisores. La lesión directa a los nervios cavernosos o pudendos debida a traumatismo, cirugías pélvicas radicales por cáncer o irradiación pélvica también pueden causar ED. Es importante observar que aún con métodos de preservación de nervios para cirugía prostática y rectal, la recuperación eréctil puede tomar hasta 24 meses o más.

▶ Trastornos hormonales

Por tradición, se había pensado que el hipogonadismo como causa de ED era raro, pero datos recientes apoyan un aumento significativo de hipogonadismo con la edad. El hipogonadismo debido a tumores hipotalámicos o hipofisarios, tratamiento con estrógenos o antiandrogénicos, o la orquiectomía pueden suprimir el interés sexual y las erecciones nocturnas. Como ya se mencionó, las erecciones suelen preservarse hasta alguna extensión. La hiperprolactinemia, el síndrome de Cushing y la enfermedad de Addison pueden causar libido disminuida y ED. El hipertiroidismo suele relacionarse con libido disminuida, tal vez debido a concentraciones elevadas de estrógenos, mientras que el hipotiroidismo puede contribuir a ED a través de secreción reducida de testosterona y concentraciones elevadas de prolactina (Veronelli, *et al.*, 2006).

▶ Trastornos arteriales

Aunque la ED arteriogénica puede ser congénita o postraumática, con más frecuencia es parte de una enfermedad arterial sistémica generalizada. La enfermedad traumática arterial oclusiva o aterosclerótica del árbol arterial hipogástrico (ilíaco)–pudendo–cavernoso puede reducir el flujo a los espacios sinusoidales y la presión de perfusión, por lo que disminuye la rigidez o prolonga el tiempo para la erección máxima. Algunos pacientes con arteriopatía marcada pueden retener la función eréctil, siempre y cuando el flujo arterial exceda al venoso; por el contrario, algunos pacientes con arteriopatía mínima pueden desarrollar ED parcial o completa debida a flujo externo venoso mayor, disfunción del músculo liso cavernoso o liberación inadecuada de neurotransmisores (Dean y Lue, 2005).

Se ha reportado elevada prevalencia de ED en hombres con vasculopatías coronarias, cerebrales y periféricas (Chai, *et al.*, 2009; Kloner, *et al.*, 2003). Entre hombres con arteriopatía coronaria, la prevalencia de ED aumenta a medida que lo hace la severidad de las lesiones arteriales coronarias. En pacientes con enfermedad crónica coronaria que tenían también ED, el inicio de la disfunción sexual ocurrió antes del inicio de la arteriopatía coronaria (CAD) en 93%, con un intervalo medio de 24 [12 a 36] meses (Montorsi, *et al.*, 2006). Cuando ocurre ED en un hombre más joven, está relacionada con un aumento marcado en el riesgo de eventos cardiacos futuros, mientras que en hombres de mayor edad la ED es, al parecer, de poca importancia para el pronóstico (Inman, *et al.*, 2009).

Factores comunes de riesgo relacionados con insuficiencia arterial son hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y síndrome metabólico. El ciclismo de distancias largas también es un probable factor de riesgo para ED vasculogénica y neurogénica (Huang, *et al.*, 2005). Varios factores del estilo de vida modificables, como incapacidad física, tabaquismo y consumo de alcohol también pueden contribuir a ED (Kupelian, *et al.*, 2009).

La arteriopatía se clasifica como insuficiencia arterial extra o intrapeneana. La enfermedad extrapeneana es adecuada para reparación quirúrgica en pacientes seleccionados, y abarca enfermedades de la arteria pudenda interna, arterias ilíacas interna y primitiva, aorta, síndrome de robo pélvico y traumatismo pélvico. La arteriopatía intrapeneana secundaria a envejecimiento, arteriosclerosis o diabetes no responde bien a técnicas quirúrgicas disponibles en la actualidad.

Trastornos cavernosos

La disfunción venooclusiva cavernosa (CVOD) puede deberse a varios procesos fisiopatológicos. Cambios degenerativos (enfermedad de Peyronie, envejecimiento y diabetes) y lesión traumática a la túnica albugínea (fractura peneana) pueden deshabilitar la compresión de las venas subtunicales y emisarias. La alteración fibroelástica de las trabéculas, el músculo liso cavernoso y el endotelio pueden producir fuga venosa (Deveci, *et al.*, 2006). Hombres con diabetes y aterosclerosis están en mayor riesgo de atrofia del músculo liso, reemplazo fibroso y disrupción endotelial. En hombres sin síntomas de enfermedad coronaria, se reportó que la presencia de CVOD ofrecía la mayor posibilidad de predecir la ecocardiografía anormal por tensión en ejercicio (Mulhall, *et al.*, 2009).

CVOD puede dividirse en cinco tipos, de acuerdo con la causa: en la tipo 1, venas largas salen del cuerpo cavernoso (es probable que la etiología sea congénita); en el tipo 2, los canales venosos están agrandados como resultado de distorsión de la túnica albugínea (secundaria a enfermedad de Peyronie o debilitamiento relacionado con envejecimiento); en el tipo 3, el músculo liso cavernoso no logra relajarse debido a fibrosis, degeneración; en el tipo 4, hay liberación inadecuada de neurotransmisores (impotencia neurológica o psicológica, o disfunción endotelial) (Watts, *et al.*, 2007); y en la tipo 5, hay comunicación anormal entre el cuerpo cavernoso y el esponjoso o glande (congénita, traumática o secundaria a procedimientos de derivación por priapismo) (Dean y Lue, 2005).

Disfunción eréctil inducida por fármacos

Se ha reportado que muchos fármacos causan ED, aunque el mecanismo de acción suele desconocerse y hay pocos estudios con control en los efectos sexuales secundarios de un fármaco en particular. Como ED es común entre hombres de edad avanzada, coexiste con otros trastornos que son, por sí mismo, factores de riesgo para ED, como enfermedad cardiovascular, diabetes o depresión. Síntomas sexuales relacionados con medicamentos también pueden incluir una combinación de quejas relacionadas con deseo, excitación y orgasmo en lugar de limitarse a disfunción eréctil.

En general, fármacos que interfieren con el control neuroendocrino central o neurovascular local de músculo liso peneano tienen la posibilidad de causar ED. Las vías de neurotransmisores centrales, como las vías serotoninérgicas, noradrenérgicas y dopaminérgicas que intervienen en la función sexual, pueden verse perturbadas por antipsicóticos, antidepresivos y antihipertensivos de acción central (Balon, 2005). Los inhibidores de la recaptura de serotonina son la clase más común de fármacos que se usan en la actualidad para tratar la depresión; se estima que hasta 50% de los pacientes que usan estos fármacos experimentan un cambio en la función sexual. Los fármacos que bloquean beta-adrenérgicos no específicos pueden causar ED al potenciar alfa-1 adrenérgicos activados en el pene. Por el contrario, los alfa-1 bloquedadores y los bloqueadores del receptor de la angiotensina-II tienden a mejorar la función sexual durante el tratamiento y, por tanto, pueden ser útiles cuando se comienza el tratamiento antihipertensivo en hombres con ED preexistente. Se ha reportado que los diuréticos tiacídicos causan ED; la espironolactona también puede causar reducción en la libido y ginecomastia. Los fármacos que bloquean a los alfa-adrenérgicos, como doxazosina, terazosina y tamsulosina, pueden causar eyaculación retrógrada debido a relajación del cuello de la vejiga (Guiliano, 2006). Se considera que otros fármacos causan ED, incluidos opiáceos, antirretrovirales y antagonistas del receptor H_2 de la histamina (cimetidina).

Los antiandrógenos modifican el comportamiento sexual en varios grados, que van de pérdida completa a función normal, sobre todo mediante la modulación del deseo sexual por vía de los receptores androgénicos del sistema nervioso central. La finasterida, un inhibidor de la 5-alfa-reductasa que suele usarse para tratar hipertrofia prostática benigna, es el antiandrógeno con el menor efecto en la circulación de la testosterona y la función sexual. Se reportan síntomas sexuales en casi 5% de los hombres tratados con una dosis de 5 mg (Miner, *et al.*, 2006). Estrógenos y fármacos con acción antiandrogénica, como el cetoconazol, los agonistas de la luliberina (hormona liberadora de la hormona luteinizante, LHRH), acetato no esteroide (bicalutamida) y acetato esteroidal (acetato de ciproterona) pueden reducir la función sexual. La privación casi completa de andrógenos alcanzada por castración médica mediante agonistas de la luliberina produce una pérdida profunda de deseo sexual, que suele acompañarse de ED.

El tabaquismo puede inducir vasoconstricción y fuga venosa peneana por su efecto contráctil en el músculo liso cavernoso, y se ve casi al doble de porcentaje de ED en arteriopatía coronaria, hipertensión y aterosclerosis (Korenman, 2004). El alcohol en pequeñas cantidades mejora la erección y aumenta la libido debido a su efecto vasodilatador y la supresión de la ansiedad; sin embargo, grandes cantidades pueden causar sedación central, menor libido y ED temporal. El alcoholismo crónico puede causar hipogonadismo y polineuropatía, que puede afectar la función nerviosa peneana.

Envejecimiento y enfermedad sistémica

La función sexual declina de manera progresiva en hombres con envejecimiento "saludable". Los estudios longitudinales muestran una declinación no lineal de la mayor parte de los aspectos de la función sexual a medida que la edad aumenta, con una declinación más pronunciada en grupos de edad más avanzada (Araujo, *et al.*, 2004). El periodo latente entre la estimulación sexual y la erección aumenta, las erecciones son menos turgentes, la eyaculación pierde fuerza, el volumen eyaculatorio disminuye y el periodo refractario entre erecciones se alarga. También hay una reducción en la sensibilidad peneana a la estimulación táctil, una reducción en la concentración de testosterona en suero y un aumento en el tono del músculo cavernoso. Aunque los factores psicológicos y orgánicos son contribuyentes importantes a ED entre los grupos de edad, los problemas orgánicos tienden a jugar un papel más profundo a medida que los hombres envejecen.

La ED en hombres con diabetes ocurre casi al triple que en la población general, y puede ser el síntoma de presentación para diabetes, predecir de secuelas neurológicas posteriores, o ambas (Fonseca y Java, 2005). La diabetes puede afectar a vasos pequeños, terminales nerviosas cavernosas, músculo liso y células endoteliales; las secuelas neurovasculares de una diabetes a largo plazo producen menor capacidad de respuesta al tratamiento oral con el inhibidor de la PDE-5. La obesidad, un componente del síndrome metabólico, se ha vinculado con disfunción endotelial, deficiencia de andrógenos y ED (Traish, *et al.*, 2009). La alteración de las concentraciones de proteínas en los cuerpos cavernosos también se ha propuesto como una causa de ED (Chiou, *et al.*, 2010).

Hombres con neumopatía grave pueden tener ED debido al miedo de agravar la disnea durante el acto sexual (Koseoglu, *et al.*, 2005). Pacientes con angina, infarto del miocardio (MI) o cardiopatía pueden tener ED por ansiedad, depresión o insuficiencia arterial peneana concomitante, que es muy común en estos pacientes. La insuficiencia renal crónica se ha relacionado a menudo con función eréctil disminuida, trastornos de la libido e infertilidad (Shamsa, *et al.*, 2005). Entre hombres con insuficiencia renal crónica y ED, se encontró que muchos tenían enfermedad oclusiva de la arteria cavernosa y disfunción venooclusiva. Es probable que el mecanismo sea multifactorial: baja concentración de testosterona en suero, diabetes, insuficiencia vascular, medicaciones múltiples, neuropatía autónoma y somática, y tensión psicológica. Otros trastornos sistémicos como cirrosis, debilidad crónica y caquexia pueden causar ED debido a pérdida de la libido o disfunción neurovascular.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El tratamiento de ED está armado sobre un principio centrado en el paciente y basado en la evidencia. Una toma detallada de antecedentes médicos, sexuales y psicosociales, y una exploración física completa son los pasos más importantes para el diagnóstico diferencial de disfunción sexual. La entrevista de la pareja, si está disponible, es útil para dilucidar antecedentes confiables, planear el tratamiento y alcanzar éxito en el resultado.

Antecedentes médicos, sexuales y psicosociales

Los objetivos de los antecedentes médicos son evaluar el posible papel de los tratamientos médicos existentes, diferenciar entre causas orgánicas y psicogénicas, y evaluar el papel de las medicaciones, tanto causantes como terapéuticas. Los antecedentes quirúrgicos del paciente pueden arrojar conocimientos similares. Una toma de antecedentes sexuales confirma el diagnóstico, y debe servir para evaluar la gravedad, el inicio y la duración del problema, además de la presencia de factores médicos o psicosociales concomitantes. Es necesario determinar si la queja de presentación (como ED, eyaculación prematura) es el problema sexual primario o si intervienen algunos otros aspectos del ciclo de respuesta sexual (deseo, eyaculación, orgasmo). La evaluación psicosocial de las relaciones pasadas y presentes de la pareja son esenciales para proporcionar el contexto interpersonal de los problemas sexuales. La disfunción sexual puede afectar la autoestima del paciente y la capacidad para afrentar el problema, además de relaciones sociales y desempeño ocupacional.

Exploración física y análisis de laboratorio

Se debe realizar una exploración física enfocada en cada paciente, evaluando los sistemas genitourinario, endocrino, neurológico y vascular, incluida una exploración genital completa con tacto rectal digital y medición de la presión arterial y el ritmo cardiaco. La exploración puede arrojar un diagnóstico de enfermedad de Peyronie, hipertrofia prostática, cáncer o evidencia de hipogonadismo (menor tamaño testicular, características sexuales secundarias).

Las pruebas recomendadas incluyen glucosa en ayuno, perfil de lípidos y testosterona por la mañana (la testosterona libre calculada es más confiable para establecer hipogonadismo). A los pacientes diabéticos se les debe medir la hemoglobina A_{1C}, y son necesarias pruebas hormonales adicionales (prolactina, folitropina y lutropina) cuando se observan concentraciones bajas de testosterona o cuando se tiene sospecha clínica de anormalidad. Pruebas opcionales, como antígeno específico de la próstata (PSA), tirotropina, cifra de glóbulos sanguíneos completa y creatinina, deben adecuarse a las quejas del paciente y a los factores de riesgo.

Autocuestionarios e investigaciones de laboratorio

Los cuestionarios de validación de uso más común son los 15 elementos del International Index of Erectile Function (IIEF) o una versión reducida de cinco elementos (IIEF-5), más adecuado para el uso en el consultorio. Las funciones de dominio sexual medidas por el IIEF incluyen función eréctil, función orgásmica, deseo sexual, satisfacción por el acto sexual y satisfacción general. Estas herramientas son útiles para determinar la función eréctil de referencia y evaluar el impacto de una modalidad de tratamiento específica. La gravedad de ED se clasifica en cinco categorías, con base en el IIEF-5: grave (5 a 7), moderada (8 a 11), leve a moderada (12 a 16), leve (17 a 21), sin ED (22 a 25) (Rosen, 2004).

El médico debe revisar los datos, preguntar acerca de los objetivos y las preferencias del hombre (y de su pareja) y analizar opciones de diagnóstico y terapéuticas adicionales, de modo que su participación en el proceso de toma de decisiones esté bien informada. Para una minoría de pacientes, la referencia para pruebas o evaluación adicionales puede ser lo apropiado. Indicaciones para la referencia incluyen solicitud del paciente, falla del tratamiento, complejo gonadal u otros trastornos endocrinos, déficits neurológicos que sugieren enfermedad encefálica o de la médula espinal, problemas psicológicos o psiquiátricos profundos, y enfermedad cardiovascular activa. Un cardiólogo o internista debe evaluar a los pacientes que se estima que se encuentran en riesgo cardiaco intermedio o más alto (estado cardiaco incierto, síntomas de moderados a graves, o incapaces de realizar ejercicio de intensidad modesta), y se debe diferir la actividad sexual hasta que se estabilice el trastorno cardiaco o que el médico considere segura la reanudación de la actividad sexual. Los pacientes en bajo riesgo, que pueden realizar ejercicio de modesta intensidad (seis o más equivalentes metabólicos) sin síntomas, por lo general no requieren evaluación cardiológica (Jackson, *et al.*, 2006).

Estrategia de seguimiento

Sin importar el régimen de tratamiento elegido, el seguimiento es esencial para asegurar resultados óptimos. La modificación del estilo de vida, el cambio de dieta, el ejercicio regular y el abandono del tabaquismo deben reevaluarse y estimularse en cada visita clínica. La vigilancia de efectos adversos, la evaluación de la satisfacción o la falla con un tratamiento determinado, la identificación de la disfunción sexual de la pareja y la evaluación de la salud general y la función psicosocial son consideraciones clave. En pacientes que no responden al tratamiento de primera línea (tratamiento oral con inhibidor de PDE-5), también debe tomarse en cuenta si una alteración en la dosis o el tratamiento podría ser valioso, porque la mayor parte de las opciones de segunda y tercera línea han llevado a una respuesta e índices de satisfacción razonables en estudios controlados (Lue, *et al.*, 2004).

PRUEBA AVANZADA DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

En el caso de pacientes con problemas más complejos, incluida deformidad peneana, antecedentes de traumatismo pélvico o perineal, ED de etiología desconocida, casos que requieren intervención vascular o neuroquirúrgica, endocrinopatía complicada, trastorno psiquiátrico complicado, problemas de relación complejos y preocupaciones medicolegales o a solicitud del paciente, varias pruebas de diagnóstico vasculares y neurológicas están disponibles para identificar la ED o el plan de tratamiento (cuadro 39.4).

Cuadro 39.4. Pruebas sugeridas para las varias opciones de tratamiento.[a]

1. **Medicación oral, tratamiento transuretral o dispositivo de constricción con vacío.**
    Sin pruebas adicionales.
2. **Tratamiento con inyección intracavernosa.**
    Prueba CIS.
3. **Prótesis peneana.**
    Prueba CIS o NPT o ecografía dúplex.
4. **Cirugía venosa.**
    Prueba CIS.
    Ecografía dúplex o prueba de presión de oclusión cavernosa arterial.
    Cavernosometría y cavernosografía.
5. **Cirugía arterial (o cirugía arterial y venosa combinada).**
    Prueba CIS.
    Ecografía dúplex o presión de oclusión cavernosa arterial.
    Cavernosometría y cavernosografía.
    Arteriografía farmacológica.

CIS, inyección y estimulación combinadas; NPT, tumefacción peneana nocturna.

[a] Sin importar el tratamiento deseado, a todos los pacientes deben tomárseles los antecedentes, además de someterlos a exploración física y pruebas de laboratorio básicas.

Pruebas de la función vascular peneana

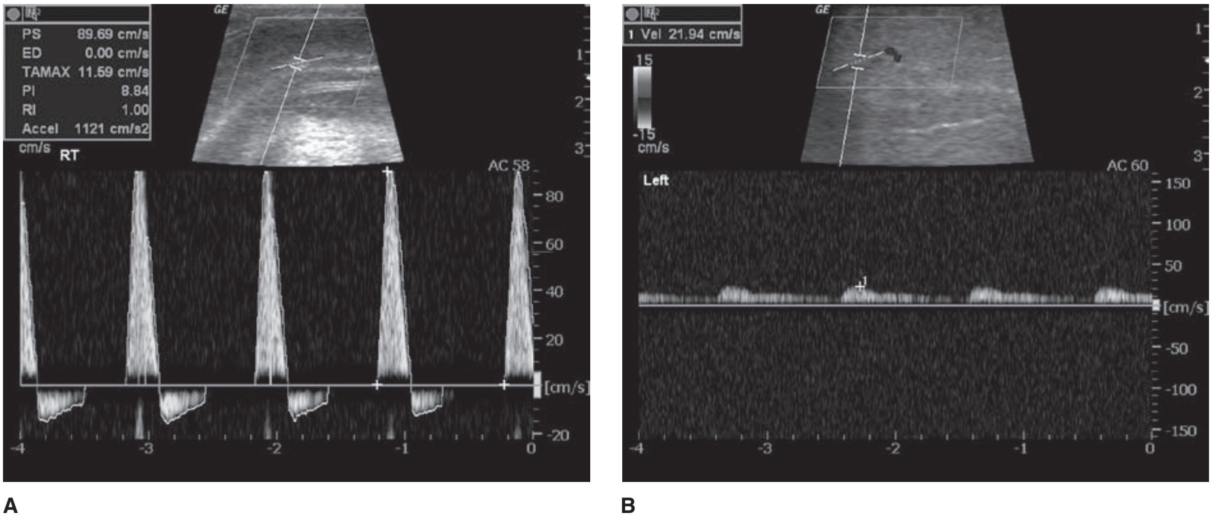
El objetivo de la evaluación vascular consiste en identificar y evaluar la disfunción arterial y venooclusiva. Las pruebas de uso más común incluyen inyección y estimulación intracavernosa combinada (CIS), ecografía dúplex, cavernosometría y cavernosografía de infusión dinámicas (DICC) y angiografía peneana selectiva. Se ha propuesto una prueba para el endotelio dependiente de la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial, pero no se estudia aquí porque no es específica de la función peneana (Yavuzgil, *et al.*, 2005).

A. Prueba de inyección y estimulación intracavernosas combinadas

Se trata de un procedimiento diagnóstico que se realiza con frecuencia para ED. Consta de ICI, estimulación sexual visual o manual, y clasificación de la erección subsecuente. Antes de la inyección, debe informarse al paciente acerca del propósito, las opciones, los riesgos y los beneficios de la prueba. Se pasan por alto las influencias neurogénicas y hormonales, porque el estatus vascular del pene se evalúa mediante la inyección directa de la medicación en el cuerpo cavernoso. El vasodilatador de uso más común es 10 μg de alprostadil o 0.3 ml de una mezcla de papaverina y fentolamina. Una erección rígida que dura > 10 minutos es indicativa de función venosa normal. Sin embargo, no puede hacerse la misma conclusión para la función arterial, porque algunos hombres con insuficiencia arterial leve también tienen la misma respuesta. Aunque algunos investigadores han modificado esta prueba al usar un inhibidor de PDE-5 oral y estimulación sexual audiovisual, no se ha establecido un criterio normal.

B. Ecografía dúplex a color

La ecografía dúplex a color, la evaluación vascular de ED más popular, se utiliza cuando está indicada una prueba diagnóstica vascular exacta. Consta de una prueba farmacológica intraca-



▲ **Figura 39.4.** Análisis mediante ecografía dúplex a color de la respuesta arterial a inyección del vasodilator intracavernoso. En un hombre con respuesta vascular normal ***(A)***, la velocidad de flujo máxima de la arteria cavernosa es 89.69 cm/s con onda diastólica negativa que indica que su presión intracavernosa es más alta que su presión arterial diastólica. En otro hombre con arteriopatía ***(B)***, la velocidad de flujo máxima es 21.94 cm/s con onda diastólica positiva.

vernosa y medición de la circulación sanguínea mediante ecografía dúplex a color (Aversa y Sarteschi, 2007; figura 39.4). La ecografía en tiempo real de alta resolución (7 a 12 MHz) y la ecografía Doppler pulsada a color permiten que el operador visualice de manera selectiva las arterias dorsal y cavernosa, realice un análisis dinámico del flujo sanguíneo; es la mejor herramienta disponible para el diagnóstico de priapismos de flujo elevado y la localización de una arteria rota. La respuesta arterial normal es una velocidad de flujo máxima medida en la base del pene de > 30 cm/s, un ascenso marcado hacia arriba de la onda y ausencia de flujo diastólico después de la estimulación sexual. La ecografía también puede usarse para detectar anormalidades peneanas como placa de Peyronie, calcificaciones, paredes vasculares engrosadas y fibrosis intracavernosa. Cuando la onda Doppler muestra flujo sistólico elevado (> 30 cm/s de velocidad sistólica máxima [PSV]) y velocidad de flujo diastólico terminal persistente (EDV) > 5 cm/s acompañada por rápida destumefacción después de la autoestimulación, se considera que el paciente tiene impotencia venogénica. Los parámetros útiles en el diagnóstico de fuga venosa incluyen una velocidad de flujo venoso diastólico de > 5 cm/s, un índice de resistencia (RI) de < 0.75. RI = PSV−EDV/PSV, o ambos.

El Pulsed Doppler Study se realiza usando una unidad portátil Midus, que está diseñada de manera específica para uso en el consultorio del urólogo. El flujo de sangre peneana se evalúa de manera similar a la ecografía dúplex, al grabar la onda de las arterias cavernosas sin proporcionar una imagen ecográfica en tiempo real (UroMetrics, Anoka, MN).

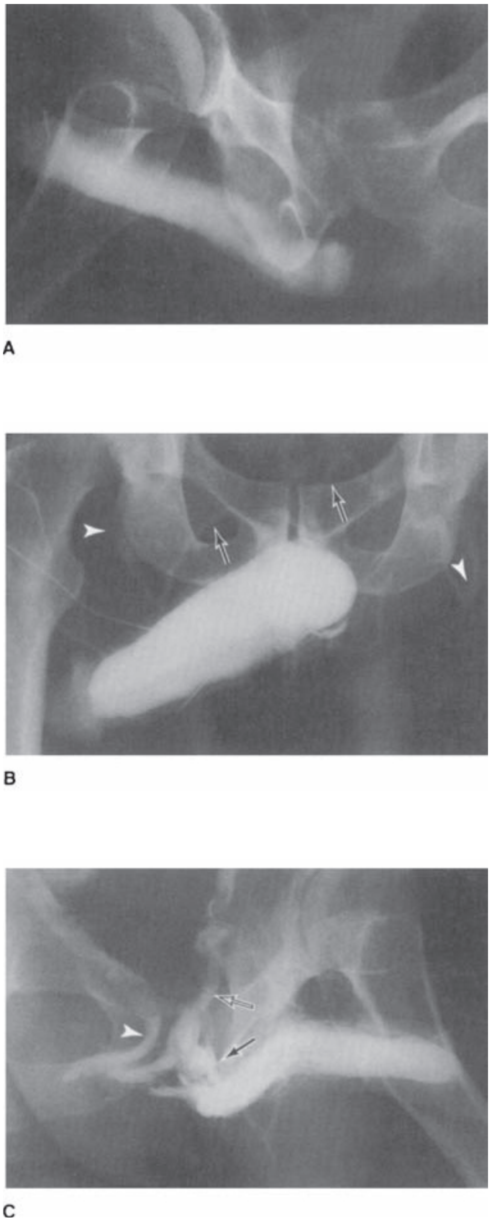
C. Cavernosometría y cavernosografía

La cavernosometría farmacológica incluye ICI de una combinación potente de vasodilatadores (papaverina + fentolamina + alprostadil) seguida de infusión salina y vigilancia simultánea de ICP para evaluar el sistema de salida de flujo peneano. En hombres con función venosa normal, el flujo de mantenimiento debe ser < 10 ml/min en un ICP de 100 mmHg y la caída de la velocidad de ICP después de que la infusión cesa debe ser < 50 mmHg en 30 segundos. La disfunción venooclusiva está indicada por la incapacidad de incrementar ICP al nivel de la presión arterial sistólica media con infusión salina o una caída rápida de ICP después del cese de la infusión.

La cavernosografía se usa para visualizar el sitio de la fuga venosa. Después de la inducción de una erección artificial por ICI de vasodilatadores (activación del mecanismo venooclusivo), se infunde solución diluida de radiocontraste en los cuerpos cavernosos (Mulhall, *et al.*, 2004). Se ve contraste mínimo o nulo fuera del cuerpo cavernoso con una función venooclusiva normal. En pacientes con fuga venosa de origen congénito o traumático, la fuga se ve más a menudo en la cruz o en el sitio de la lesión, respectivamente (figura 39.5). Pueden detectarse los sitios de fuga en glande, cuerpo esponjoso, venas dorsales superficiales y venas cavernosa y crural. En la mayoría de los pacientes, se visualiza más de un sitio. El dato típico en hombres con enfermedad intrínseca del cuerpo cavernoso o la túnica albugínea es una fuga difusa a través de todos los canales venosos peneanos.

D. Presión de oclusión arterial cavernosa

La presión de oclusión arterial cavernosa, una variante de la medición de la presión arterial peneana, incluye la infusión de solución salina en los cuerpos después de ICI de vasodilatadores para elevar la ICP por arriba de la presión arterial sistólica. Un transductor Doppler de lápiz se aplica entonces al lado de la base peneana, se detiene la infusión salina y se

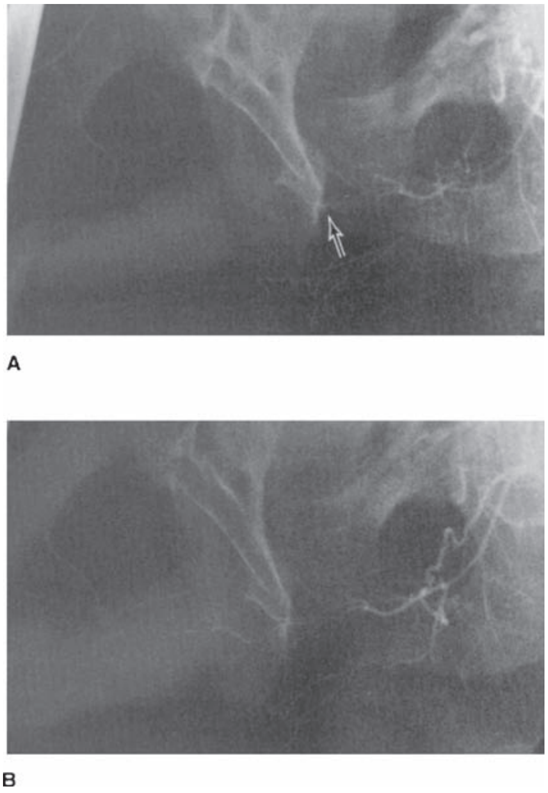


▲ **Figura 39.5.** Cavernosografía después de inyección intracavernosa de papaverina. En un hombre normal ***(A)***, el cavernosograma muestra opacificación de los cuerpos cavernosos erectos y falta de visualización de venas peneanas. En ***(B)***, el paciente tiene una fuga grande a través de las dos venas dorsales superficiales (*flechas*) a las venas safenas (*puntas de flecha*). La placa ***(C)*** muestra drenado venoso anormal a través de las venas cavernosas (*flecha sólida*) en el plexo preprostático (*flecha abierta*) y las venas pudendas internas (*punta de flecha*). (Reproducida, con permiso, de Lue TF, Tanagho EA: Physiology of erection and pharmacological management of impotence. J Urol 1987;137:829. Williams & Wilkins, 1987.)

permite que la ICP caiga. La presión a la que el flujo arterial cavernoso se vuelve detectable está definida como la presión de oclusión sistólica de la arteria cavernosa (CASOP). Un gradiente entre las presiones de las arterias cavernosa y braquial < 35 mmHg y una presión igual entre las arterias cavernosas derecha e izquierda se definen como normales.

E. Arteriografía

La arteriografía está reservada para la evaluación del paciente complejo para quien está contemplada la cirugía de revascularización; entre las indicaciones se incluye al paciente joven con ED secundaria a disrupción arterial traumática o paciente con antecedentes de lesión por compresión perineal. El estudio se realiza mediante ICI de un agente vasodilatante (papaverina, papaverina + fentolamina, o alprostadil) seguido por canalización selectiva de la arteria pudenda interna e inyección de una solución de contraste diluida de baja osmolaridad. Entonces se evalúan la anatomía y el aspecto radiográfico de las arterias cavernosas (figura 39.6), al igual que los vasos ilíacos, las arterias peneanas dorsales y el tamaño y la longitud de las arterias epigástricas inferiores.



▲ **Figura 39.6.** Arteriografía ilíaca interna del pene flácido ***(A)*** muestra mala visualización de las arterias peneanas, simulando oclusión (*flecha*). Después de la inyección intracavernosa de 60 mg de papaverina ***(B)***, todas las ramas de la arteria peneana se visualizan.

Pruebas neurológicas

El efecto de un déficit neurológico en una erección peneana es un fenómeno complicado y, con pocas excepciones, la prueba neurológica cambia el tratamiento. La prueba se recomienda para protocolos de investigación específicos o investigaciones medicolegales, incluidos casos de traumatismo o complicaciones quirúrgicas, o puede usarse en casos seleccionados para 1) descubrir enfermedad neurológica reversible como neuropatía del nervio dorsal secundaria a ciclismo de largas distancias; 2) evaluar la extensión del déficit neurológico de una enfermedad neurológica conocida, como diabetes o lesión pélvica, y 3) determinar si una referencia a un neurólogo es necesaria (p. ej., revisión por posible tumor de la médula espinal). Con base en la mejor evidencia disponible, las pruebas neurológicas carecen de la sensibilidad y confiabilidad adecuadas para el diagnóstico clínico de rutina.

Se evalúan los nervios somáticos al probar las velocidades de conducción nerviosa y los potenciales de provocación, y estas pruebas tienen capacidad de reproducción y validación bien conocidas. Las pruebas de la función autónoma son menos confiables porque miden al mismo tiempo una cadena de eventos o reacciones que incluyen receptores, fibras pequeñas y órganos de destino. Las interacciones complejas entre los sistemas nerviosos simpático y parasimpático central y periférico dificultan la prueba autónoma. En la actualidad, las pruebas disponibles no están bien estandarizadas y carecen de validez, capacidad de reproducción y posibilidad de compararlas.

A. Biotesiometría

Esta prueba está diseñada para medir el umbral de percepción sensitiva a varias amplitudes de estimulación vibratoria producida por un dispositivo electromagnético manual (biotesiómetro) colocado en la yema de los dedos índices, los dedos gordos de los pies, ambos lados del tallo peneano y el glande.

B. Latencia del reflejo bulbocavernoso

Esta prueba se realiza al colocar dos electrodos de anillo estimulantes alrededor del pene, uno cerca de la corona y el otro 3 cm en sentido proximal. Los electrodos con aguja concéntrica se colocan en los músculos bulbocavernosos izquierdo y derecho para registrar la respuesta a impulsos de onda cuadrada entregados mediante un estimulador de corriente directa. El periodo de latencia de cada respuesta a un estímulo se mide desde el inicio de éste hasta el inicio de la respuesta. Un tiempo de latencia anormal del reflejo bulbocavernoso (BCR), definido como un valor > 3 desviaciones estándar arriba de la media (30 a 40 ms), conlleva una elevada probabilidad de neuropatología.

C. Prueba sensitiva térmica peneana

Las mediciones del umbral térmico cuantifican la conductancia de pequeñas fibras nerviosas sensitivas, que pueden reflejar de manera indirecta perturbaciones autónomas en el contexto de neuropatías difusas como polineuropatía diabética.

Prueba de tumefacción peneana nocturna

Las erecciones nocturnas, 80% de las cuales ocurren durante el sueño REM, ocurren en hombres sanos de todas las edades y están más o menos libres de efectos psicológicos. El hombre promedio tiene de 3 a 5 episodios de tumefacción peneana nocturna (NPT) cada noche, con episodios que van de 30 a 60 minutos. El tiempo de NPT total declina con el aumento de la edad. Por lo general, la NPT se ha medido con varios métodos, incluida la prueba de estampa, las mediciones de siesta o tensión y la rigidez de la tumefacción peneana nocturna (NPTR) en el laboratorio del sueño. La prueba NPT contemporánea se realiza con dispositivos de pacientes externos más simples como Rigiscan NPTR (Rigiscan; Timm Medical Technologies, Inc., Eden Prairie, MN). Estos dispositivos más recientes registran por medios electrónicos la cantidad, duración, rigidez y circunferencia de las erecciones peneanas: aunque la NPTR del laboratorio del sueño registra de manera concurrente el flujo de aire nasal, la saturación de oxígeno y datos electroencefalográficos, electromiográficos y electrooculográficos para documentar sueño REM, hipoxia y movimiento anormal de extremidades, ha sido reemplazado con Rigiscan para pacientes externos debido a los costos tan elevados.

NPT se diseñó para diferenciar ED psicogénica de orgánica, porque una erección completa indica un eje neurovascular con función intacta. En Estados Unidos, se usa de manera primordial en casos medicolegales o complicados, además de investigación.

Evaluación psicológica

La ED psicogénica está definida como la incapacidad persistente de lograr o mantener una erección satisfactoria para el desempeño sexual, que se debe de manera predominante o exclusiva a factores psicológicos o interpersonales. Entre los subtipos clínicos de ED psicogénica se incluyen generalizada en comparación con situacional, y de por vida (primaria) en comparación con adquirida (secundaria, incluidos abuso de sustancias o enfermedad psiquiátrica de importancia). Las dimensiones psicológicas e interpersonales de la función y la disfunción sexual son complejas; por tanto, una entrevista habilidosa para el diagnóstico es fundamental para una buena evaluación psicológica. Un antecedente sugerente de ED psicogénica incluye inicio súbito, disfunción selectiva (p. ej., erección rígida con una pareja y mala erección con otras, o erección normal durante la masturbación o la fantasía pero no durante el acto sexual), y patrón normal de erecciones nocturnas junto con uno anormal en horas de vigilia. Esto suele relacionarse con ansiedad, culpa, miedo, tensión emocional, religión o inhibición parental. Si los antecedentes médicos y sexuales sugieren una combinación de factores de riesgo orgánicos y psicológicos, a estos pacientes debe diagnosticárseles ED orgánica y psicogénica combinadas; para el éxito en el tratamiento, deben atenderse ambos componentes.

Aunque la consulta psicológica no está indicada para la mayor parte de los pacientes, es muy útil para evaluar y tratar a hombres con problemas psicológicos profundos. Suelen usarse tres grupos de instrumentos psicométricos: 1) cuestionarios de personalidad; 2) inventario de depresión, y 3) cuestionarios de disfunción sexual y factores de relación. El Minnesota Multifasic Personality Inventory (MMPI)-2 es una herramienta valiosa para evaluar la personalidad del paciente y su relevancia para la disfunción sexual. El Beck Depression Inventory, de autorreporte, es una prueba validada para la cual una calificación superior a 18 se considera indicativa de depresión clínica significativa. La calidad general de las relaciones puede evaluarse usando el Short Marital Adjustment Test (parejas casadas) y el Dyadic Adjustment Inventory (individuos solteros) (Mallis, *et al.*, 2005).

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Avances en el tratamiento farmacológico de ED han llevado a que mayores cantidades de pacientes busquen cuidado primario y de especialidad por preocupaciones sexuales. PDE-5I oral ha surgido como el tratamiento de primera línea preferido para ED en todo el mundo debido a su eficacia, su facilidad de uso y la seguridad del paciente. Antes de su lanzamiento, no había tratamientos orales eficaces para ED y las opciones para el paciente estaban limitadas a modalidades no específicas que incluían modificación del estilo de vida, cambios en la medicación, dispositivos de vacío, fármacos intrauretrales, tratamiento con inyección intracavernosa o inserción de prótesis peneana. En la última década, los métodos no quirúrgicos han reemplazado a la cirugía de prótesis como la elección preferida de tratamiento. En la mayor parte de los casos, tratamientos no específicos son, al parecer, más efectivos para ED; sin embargo, el paciente también debe estar al tanto de tratamientos específicos, de modo que pueda tomarse una decisión de tratamiento informada.

▶ Cambios en el estilo de vida

El efecto benéfico del cambio en el estilo de vida (pérdida de peso corporal total de 10% o más al reducir la ingesta calórica y aumentar la actividad física) se demostró en un ensayo aleatorizado, con un solo ciego, de 110 hombres obesos (índice de masa corporal ≥ 30) entre 35 y 55 años de edad, sin diabetes, hipertensión o hiperlipidemia, pero con ED (una puntuación de 21 o menos en el IIEF). La media de la puntuación de IIEF mejoró en el grupo de intervención (de 13.9 ± 4.0 a 17 ± 5; $p < 0.001$), pero permaneció estable en el grupo de control al que se le dio información general acerca de opciones alimenticias saludables y ejercicio (Esposito, *et al.*, 2004). El efecto benéfico se reprodujo en un estudio más grande con 209 hombres sin obesidad, asignados al azar al grupo de control en comparación con el intervencional (Esposito, *et al.*, 2009).

Se sabe bien que ED está relacionado de cerca con enfermedades vasculares ateroscleróticas coronaria y periférica, además de síndrome metabólico, caracterizado por obesidad central, lípidos anormales, desregulación de insulina e hipertensión limítrofe. El ejercicio regular, dieta sana, abandono del tabaquismo, y uso limitado de alcohol pueden reducir el riesgo de ED o mejorar la disfunción subyacente. Se ha encontrado en épocas recientes que una dieta de estilo mediterráneo (frutas, vegetales, nueces, granos enteros, aceite de oliva y menor cantidad de lípidos saturados) mejora las puntuaciones de la función endotelial y los marcadores inflamatorios (proteínas C reactivas), cuando se les compara con hombres bajo una dieta de control (Esposito, *et al.*, 2010). De manera prospectiva, se ha identificado a la obesidad y el tabaquismo como factores de riesgo para ED, mientras que la actividad física tiene una relación inversa con el desarrollo de ED.

La compresión perineal en las arterias peneanas por ciclismo de larga distancia también puede representar un factor de riesgo modificable para ED. El cambio del asiento de la bicicleta o las prácticas de carrera a menudo mejoran la función eréctil, si se identifica compromiso vascular peneano; estrategias específicas incluyen reemplazo de una nariz que protruye con un asiento sin nariz, cambio en la postura a una posición más erguida y reclinada, uso de un sillín de gel e inclinación del asiento hacia abajo (Huang, *et al.*, 2005).

▶ Cambio de medicamentos

Cuando un paciente se queja de disfunción sexual después de tomar un medicamento, es importante determinar si el problema está relacionado con pérdida del deseo sexual, trastornos de la erección o eyaculación rápida o demorada. En muchas situaciones, el cambio en la medicación a una clase diferente de fármacos es un primer paso factible. Los antihipertensivos reducen por medios terapéuticos la presión arterial; desde hace mucho se ha pensado que este efecto primario es el mecanismo de sus acciones adversas sobre la erección. El cambio de los pacientes a fármacos que incluyen antagonistas de alfa-adrenorreceptores, bloqueadores del canal de calcio e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) pueden revertir ED en algunos pacientes. Quienes se quejan de disfunción sexual mientras toman antidepresivos pueden obtener beneficios de la sustitución (bupropión, nefazodona, buspirona, mirtazapina), la detención de medicamentos, la reducción en la dosis de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRI), inhibidores de PDE-5, o una combinación de ellos.

▶ Tratamiento psicosexual

Trastornos como PDE-5I o ICI pueden proporcionar un alivio más rápido para pacientes con ED comparado con un curso prolongado de tratamiento psicosexual. Sin embargo, en pacientes con evidencia de problemas psicológicos, la referencia a un psicólogo o un terapeuta sexual es muy recomendable porque la eliminación de una causa específica puede llevar a la cura. Métodos recientes de tratamiento incluyen intervenciones cognitivas y de comportamiento concentrados en desafío o corrección de conceptos mal adaptados, técnicas de comportamiento (desensibilización y ejercicios de asertividad), exploración de la influencia de experiencias de desarrollo pasadas en el comportamiento presente y tratamiento de la pareja. Más aún, en algunos pacientes con ED psicogénica y orgánica combinada, el tratamiento psicosexual puede ayudar a aliviar la ansiedad y retirar las expectativas poco realistas relacionadas con tratamiento médico o quirúrgico.

Hormonoterapia

La referencia a un endocrinólogo es recomendada para pacientes con disfunción tiroidea, suprarrenal, hipofisaria o hipotalámica. Los hombres de edad avanzada con ED pueden mostrar diversos síntomas cuando existe hipogonadismo: libido baja, depresión, capacidades intelectuales disminuidas, masa corporal magra, densidad mineral ósea o turgencia cutánea, cambios en la disfunción del pelo corporal, cambios en los patrones de sueño y mayor grasa visceral. En el paciente con hipogonadismo documentado e ED, es razonable iniciar el tratamiento con andrógenos; para pacientes con hipogonadismo que no responden a tratamiento con inhibidor de PDE-5 solo, la adición de testosterona puede mejorar el efecto del tratamiento y la función eréctil (Morales, 2005). Este análisis se limita al tratamiento de hipogonadismo e hiperprolactinemia en su relación con ED.

Las preparaciones de liberación continua de testosterona (T), como el cipionato y el enantato de testosterona, son la forma menos costosa de suplementación de andrógenos y son efectivas para restaurar las concentraciones séricas normales. Estos fármacos no replican un ritmo circadiano normal. En cambio, se administran a través de inyección intramuscular profunda (200 a 250 mg cada dos semanas) y producen concentraciones suprafisiológicas de T por 72 horas, con declinación exponencial firme para concentraciones subfisiológicas en 10 a 12 días; la "ráfaga" suprafisiológica puede ser desconcertante para algunos pacientes, pero otros disfrutan de una sensación mejorada de bienestar, agresión y libido.

La aplicación transdérmica simula más de cerca las concentraciones circadianas normales, si el paciente aplica un parche en la mañana, mientras la absorción inicial más elevada imita las variaciones diurnas normales. Varias preparaciones aprobadas por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) están disponibles en Estados Unidos. Es conveniente el uso del parche transdérmico de testosterona de 4 mg (Testoderm TTS), que ha reemplazado en gran medida a los parches escrotales (Testoderm), porque se aplica todos los días al brazo, la espalda o la parte superior de los glúteos como un parche de 5 mg. Otro producto semejante (Androderm) viene como un parche que libera 2.5 o 5 mg T al día. Las reacciones adversas más comunes a ambos son prurito, irritación crónica de la piel y dermatitis de contacto alérgica. Los pacientes deben alternar los sitios de aplicación y evitar las áreas expuestas al Sol. La aplicación local de crema de cortisona puede aliviar la piel irritada. Otra presentación en gel (AndroGel) es un paquete de 1% de gel (contiene 50, 75 o 100 mg de testosterona), que también se aplica todos los días en la mañana sobre piel limpia y seca, en los hombros, antebrazos o el abdomen. Es necesario lavar las manos con cuidado después de la aplicación, porque el contacto con la piel puede transmitir testosterona. Otra presentación en gel tópico (Testim) también contiene 1% T, lo que proporciona irrigación transdérmica continua por 24 horas después de una sola aplicación a piel intacta, limpia y seca de los hombros y los antebrazos. Un tubo de 5 g de Testim contiene 50 mg de testosterona.

Cuando se toma por vía oral, las preparaciones de metil testosterona permanecen inactivas en el aspecto metabólico durante la circulación de "primer paso" a través del hígado, Las dosis grandes (mayores de 200 mg/d) necesarias para lograr concentraciones terapéuticas pueden ser hepatotóxicas, lo que lleva a hepatitis, ictericia colestásica, hepatomas, quistes hepáticos hemorrágicos y hepatocarcinoma. Aunque no están disponibles en Estados Unidos, la única forma activa y segura de T es el undecanato de testosterona (TU) en ácido oleico, que debido a su cadena lateral lipofílica, es absorbido de manera parcial por la linfa, de modo que escapa en parte a la inactivación hepática. La concentración máxima en plasma suele observarse dentro de 2 a 3 horas, pero después de 6 a 8 horas las concentraciones regresan a valores previos al tratamiento. Una dosis de 40 mg tres veces al día por lo general proporciona reemplazo adecuado de andrógenos, produciendo concentraciones de T dentro del rango normal (bajo), mientras que las concentraciones de dihidrotestosterona (DHT) aumentan de manera moderada (2 a 4 nmol/L). La absorción varía con el consumo de alimentos y la dosis requerida debe basarse en concentraciones de plasma y efectos clínicos. Otros sistemas de aplicación aprobados por la FDA son las píldoras subcutáneas (Testopel; dosis de 2 a 6 píldoras [150 a 450 mg T]), que duran de 4 a 6 meses, y un sistema mucoadhesivo bucal parecido a tabletas que se usa para administrar 30 mg de T dos veces al día (Striant).

En pacientes con hiperprolactinemia, con o sin hipogonadismo, el tratamiento androgénico no mejora la función sexual. Al principio, el tratamiento debe orientarse a eliminar los fármacos causales, como estrógenos, sedantes, neurolépticos o morfina. Bromocriptina, un agonista de la dopamina que reduce las concentraciones de prolactina y restablece T a lo normal, se usa para reducir el tamaño de los adenomas que secretan prolactina. En ocasiones, tal vez se requiera ablación quirúrgica si la respuesta a la bromocriptina es insatisfactoria o si ocurren cambios en el campo visual secundarios a compresión del nervio óptico.

Posibles efectos adversos del reemplazo de testosterona

El reemplazo de la testosterona es, sin duda, el tratamiento de elección para hombres jóvenes con hipogonadismo sin contraindicaciones. Sin embargo, el posible riesgo del tratamiento androgénico puede superar los beneficios para algunos pacientes. Las concentraciones suprafisiológicas de T suprimen la producción de lutropina y folitropina, y pueden llevar a infertilidad, dolor a la palpación en mamas y ginecomastia. La eritrocitosis es la alteración de laboratorio más común observada con el tratamiento a largo plazo; aumentos en la masa de eritrocitos, tromboxano A2 y agregación plaquetaria pueden incrementar el riesgo cardiovascular. Los andrógenos también pueden inducir o empeorar la apnea del sueño. Un tratamiento a largo plazo requiere un compromiso del paciente y el especialista para seguimiento continuo, como se delinea a continuación.

En relación con la *seguridad de la próstata*, varios estudios en la literatura sugieren que el reemplazo de andrógenos no induce cáncer de próstata en hombres con próstatas normales, y en estudios controlados con placebo se muestra poca diferencia en el volumen de la próstata, PSA y síntomas obstructivos. No se han observado mayor riesgo de cáncer de próstata en 1) ensayos clínicos de suplementación con T; 2) estudios longitudinales en la población, o 3) en una población en alto riesgo de hombres con hipogonadismo que reciben tratamiento con T (Morgentaler, 2006). Aunque el miedo de exacerbar un cáncer oculto de la próstata sigue causando preocupación, es probable que no deba negarse esta opción de tratamiento a muchos pacientes de edad avanzada con hipogonadismo cuya libido y función eréctil pueden restablecerse mediante tratamiento con T. Cuando un paciente desee reemplazo con T, deben obtenerse una exploración digital rectal y una concentración de PSA en suero. Cuando esté en duda, la biopsia guiada por ecografía se realiza antes de que se administre el tratamiento con T. La presencia de cáncer de próstata o mama es una contraindicación absoluta a la suplementación con andrógenos. Se da seguimiento a los pacientes cada seis meses con una exploración rectal y PSA sérica de manera indefinida, mientras se está en tratamiento. La vigilancia de laboratorio también debe incluir concentraciones de hemoglobina/hematocrito, pruebas de la función hepática y perfil de colesterol y lípidos. La eficacia de la suplementación se determina mediante la respuesta clínica más que por las concentraciones de testosterona en sangre.

▶ Tratamiento farmacológico oral

A. Inhibidores de la fosfodiesterasa

Sildenafil, vardenafil y tadalafil, los tres PDE-5I selectivos aprobados para uso clínico en Estados Unidos, se han vuelto el tratamiento de primera fila para la mayoría de los hombres con ED debido a su eficacia, seguridad y facilidad de uso. Todos son muy efectivos en cuanto a mejorar la función eréctil a través de un amplio rango de mediciones de resultados, causas de ED, subgrupos de pacientes y poblaciones regionales. Los tres PDE-5I, al parecer, tienen eficacia equivalente en el tratamiento de ED, suele tolerárseles bien y tienen contraindicaciones y precauciones similares (Carson y Lue, 2005).

1. Mecanismo de acción: la estimulación sexual es resultado de la liberación de óxido nítrico de las terminaciones nerviosas y las células endoteliales vasculares en el pene, lo que luego se difunde a las células del músculo liso vascular y cavernoso. La estimulación de la guanilil ciclasa por parte del óxido nítrico eleva las concentraciones de cGMP, reduciendo el calcio citoplásmico y produciendo la relajación del músculo liso y la erección peneana. Los PDE-5I amplifican la vía óxido nítrico-cGMP cíclico a través de la inhibición competitiva de la degradación de cGMP por la fosfodiesterasa de tipo 5. Sin embargo, sin estimulación sexual y la liberación resultante del óxido nítrico, estos inhibidores son poco efectivos.

2. Eficacia clínica: la eficacia y la seguridad clínicas de sildenafil, vardenafil y tadalafil se han evaluado mediante muchos ensayos controlados con placebo, doble ciego y estudios de etiqueta abierta (Brock, *et al.*, 2002; Carson y Lue, 2005; Goldstein, *et al.*, 1998; Porst, *et al.*, 2003). El efecto del tratamiento se evaluó sobre todo mediante los puntos 3 y 4 del cuestionario de IIEF-15 (capacidad de lograr y mantener la erección, respectivamente). Para el sildenafil, las mejorías en la función eréctil se reportaron en 56 a 84% de los sujetos que tomaron 25 a 100 mg de sildenafil en comparación con 25% en el grupo con placebo. Poco beneficio para ED y mucho más efectos secundarios se observaron arriba de 100 mg. En el caso de etiologías específicas, el sildenafil fue efectivo en 70% de los pacientes hipertensos, 57% con diabetes, 43% con prostatectomía radical y 80% con lesión de la médula espinal. La eficacia de vardenafil se evaluó de manera similar con dosis de 10 y 20 mg. La media de puntuaciones de IIEF aumentó de 12.8 en la línea de referencia a 21 en la semana 12 del tratamiento (en comparación con 13.6 a 15.0 para placebo). De manera similar, en estudios integrados de fase III de tadalafil en que se incluyó a 1 112 pacientes se encontraron puntuaciones de 24 en el dominio eréctil de IIEF en hombres que recibieron 20 mg de dosis en comparación con 15 para placebo. Más de 70% de los intentos de relaciones sexuales se completaron con éxito de > 30 minutos a 36 horas después de administrada la dosis. En el caso de grupos con dificultades para el tratamiento, incluidos diabéticos, ED marcada y prostatectomía posradical, los tres PDE-5I representan tratamientos efectivos para muchos hombres.

3. Tiempo de inicio: el inicio de la actividad, en informes con métodos similares, es 14 minutos con sildenafil, 10 minutos con vardenafil y 16 minutos con tadalafil. Sin embargo, los índices de éxito después de 20 minutos son mucho menores que después de 1 hora; por tanto, si los pacientes no experimentan un efecto benéfico rápido, debe aconsejárseles que demoren la actividad sexual por 1 (sildenafil o vardenafil) o 2 horas (tadalafil), cuando las concentraciones en suero hayan alcanzado su punto máximo. Se ha encontrado que la ingesta elevada de carne grasa demora la absorción de vardenafil y sildenafil; este efecto no se observa con tadalafil (Carson y Lue, 2005).

4. Periodo de eficacia: el tratamiento con tadalafil tiene una ventana más amplia de capacidad de respuesta clínica que con sildenafil o vardenafil, debido a su mayor vida media (17.5 en comparación con 4 a 5 horas para sildenafil o vardenafil). El tadalafil mejora la función eréctil en hombres con ED hasta por 36 horas y puede significar menos planeación y presión para tener relaciones sexuales de acuerdo con un calendario.

5. Eventos adversos: se sabe que once familias distintas (PDE-1 a PDE-11) tienen un amplio rango de funciones celulares o que intervienen en ellas. PDE-5 está presente en elevadas concentraciones en el músculo liso del cuerpo cavernoso peneano. Sildenafil y vardenafil tienen reacciones cruzadas con PDE-6 (los IC50 para PDE-5 son sólo de cuatro a diez veces menores que para PDE-6). Esto puede explicar por qué algunos pacientes que usan sildenafil se quejan de alteraciones visuales. El tadalafil tiene reacciones cruzadas mínimas con PDE-11. La mayor parte de los efectos secundarios relacionados con los PDE-5I se deben a inhibición de PDE-5 en otros tejidos u órganos. En ensayos aleatorizados con control, el rubor (10%) y los efectos visuales secundarios fueron más comunes en pacientes que recibían sildenafil o vardenafil, y dorsalgia y mialgia (1 a 4%) eran más comunes en usuarios de tadalafil. Estos eventos eran casi siempre leves, se *abatían con el tiempo* (en 2 a 4 semanas), y sólo exigían descontinuación del tratamiento en una pequeña cantidad de pacientes (Brock, *et al.*, 2002; Goldstein, *et al.*, 1998; Porst, *et al.*, 2003). Con excepción de perturbaciones visuales, es probable que los otros efectos secundarios reportados de PDE-5I (cefaleas 15%, rubor, rinitis 5 a 10% para vardenafil y sildenafil, ligera disminución de la presión arterial, dispepsia, etc.) se deban a inhibición de PDE-5 en músculo liso vascular o gastrointestinal.

ED es común entre hombres que tienen arteropatía coronaria aterosclerótica. En relación con la seguridad cardiaca general, a partir de los estudios controlados y posteriores a la comercialización de los tres PDE-5I aprobados por la FDA, no se encontró aumento en MI o índices de mortandad en estudios doble ciego, controlados con placebo o de etiqueta abierta cuando se les comparó con índices esperados en la población. Los pacientes que desarrollan angina durante la actividad sexual con un PDE-5I deben descontinuar la actividad sexual, relajarse por 5 a 10 minutos y, si el dolor persiste, buscar cuidado de urgencias e informar al personal médico que se tomó un PDE-5I. A los pacientes que tienen un MI agudo después de PDE-5I puede aplicárseles tratamientos estándar (excepto por los nitratos orgánicos). No debe administrarse nitroglicerina a 24 horas de uso de sildenafil o vardenafil, o 48 horas para tadalafil. A los pacientes que desarrollan hipotensión después de nitratos orgánicos y PDE-5I debe colocárseles en la posición de Trendelenburg y administrárseles líquidos IV, añadiendo alfa-agonistas (como fenilefrina) según sea necesario. En pacientes con hipotensión refractaria, debe administrárseles contrapulsación intraaórtica con globo, de acuerdo con las directrices sugeridas por el American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). En la actualidad, no hay antídoto farmacológico para la interacción entre el inhibidor de PDE-5 y el nitrato (Kostis, *et al.*, 2005).

Debido a su efecto en el intervalo QTc, el vardenafil no está recomendado para pacientes que toman antiarrítmicos tipo 1A (como quinidina o procainamida), tipo 3 (sotalol o amiodarona) o con síndrome congénito de QT prolongada.

Por último, se han presentado reportes del desarrollo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en hombres que usan PDE-5I. En el aspecto epidemiológico, NAION es la segunda neuropatía óptica más común adquirida en hombres de 50 años de edad y mayores. Los factores de riesgo para NAION, enfermedad cardiovascular y ED son compartidos e incluyen edad, dislipidemia, diabetes, hipertensión y tabaquismo. Dada la gran cantidad de hombres que usan estos fármacos con seguridad y la cantidad limitada de eventos, no es posible determinar si NAION se vincula de manera directa con el uso de PDE-5I. No obstante, los médicos deben seguir aconsejando a los pacientes que dejen de usar el inhibidor de PDE-5 y que busquen atención médica inmediata en caso de una pérdida súbita de la visión, como medida de seguridad (Laties, 2009).

6. Precauciones e interacción farmacológica: los PDE-5I están contraindicados en pacientes que usan nitratos, porque puede ocurrir un episodio hipotensivo precipitado y que puede amenazar la vida con el uso concurrente. Los PDE-5I no están recomendados o se deben usar con precaución en hombres con angina inestable, insuficiencia cardiaca, MI reciente, arritmia descontrolada y que amenaza la vida o presión arterial mal controlada (BP en reposo < 90/50 mmHg o > 170/100 a 110 mmHg). También se recomienda precaución cuando se están administrando juntos un alfabloqueador y un inhibidor de PDE-5, porque la interacción puede llevar a vasodilatación e hipotensión excesivas.

7. Dosis iniciales: las dosis iniciales recomendadas son 50 mg para sildenafil y 10 mg para vardenafil y tadalafil. Pueden aumentarse a 100 mg (sildenafil) o 20 mg (vardenafil y tadalafil) o reducirse a 25 o 5 mg, respectivamente, con base en la eficacia individual y la tolerabilidad. Varios reportes han mostrado que dosis diarias de 5 mg de tadalafil pudieron reducir efectos secundarios mientras se equiparaban a la efectividad de 20 mg de tadalafil tomados cuando era necesario (Seftel, *et al.*, 2009). También debe aconsejarse a los pacientes que prueben un PDE-5I varias veces antes de declararlo “inefectivo”; por ejemplo, la probabilidad acumulada de éxito con sildenafil aumenta con los primeros 9 a 10 intentos, después de lo cual se estabiliza (McCullough, *et al.*, 2002).

B. Fármacos orales con acción central

La apomorfina es un agonista del receptor de la dopamina D1/D2 proeréctil, pero también puede estimular al receptor de 5-HT(2C) para mejorar la erección peneana (Kimura, *et al.*, 2008). El clorhidrato de apomorfina, una forma sublingual diseñada para absorción bucal, ha sido aprobada en Europa para ED (pero no en Estados Unidos) y se reporta que induce la erección en 67% de los hombres con ED psicogénica. La apomorfina tiene un inicio rápido de acción, con una ventana de oportunidad sexual de casi 2 horas a partir de la ingestión. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan en 50 minutos. En un estudio doble ciego, controlado con placebo de dosis de 2 y 4 mg, las erecciones con la firmeza suficiente para las relaciones sexuales se reportaron en 45 y 55% de los pacientes, respectivamente, con respuestas a placebo de 35 y 36%. Entre los eventos adversos se incluyen náusea 16.9%, mareo 8.3%, sudoración 5%, somnolencia 5.8%, bostezos 7.9% y emesis 3.7%. No hubo interacciones documentadas entre alimentos y fármaco en ensayos clínicos (con la excepción de etanol) y, de manera específica, no hubo interacciones farmacológicas documentadas para sujetos que usan fármacos con nitrato.

La yohimbina es un antagonista alfa-2-adrenérgico de acción central que no se recomienda para el tratamiento de ED en las guías de 2005 de la American Urological Association (AUA). Entre los efectos secundarios se incluyen intolerancia gastrointestinal, palpitaciones, cefalea, agitación, ansiedad y aumento en la presión arterial (se recomiendan precauciones en hombres con enfermedad cardiovascular). Tampoco se recomienda la trazodona; su eficacia estadística en análisis de conjunto de información fue equivalente a placebo. Sus efectos secundarios son aletargamiento, náusea, emesis, cambios en la presión arterial (se reportan hipotensión e hipertensión), retención urinaria y priapismo (en especial en concentraciones antidepresivas terapéuticas) (Montague, *et al.*, 2005).

▶ Tratamiento transuretral

El alprostadil, una formulación sintética de prostaglandina E-1, es el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de ED vía intracavernosa y transuretral. Después de la absor-

Cuadro 39.5. Tratamiento con inyección de vasodilatador intracavernoso.[a]

Fármacos	Dosis de prueba	Dosis terapéutica
Papaverina	15 a 30 mg	15 a 60 mg
Alprostadil	5 a 10 µg	5 a 60 µg
Papaverina (30 mg) + fentolamina (1 mg)	0.1 a 0.3 ml	0.1 a 1 ml
Papaverina (30 mg) + fentolamina (1 mg) + alprostadil (10 µg)	0.1 a 0.3 ml	0.1 a 1 ml

[a] Dosis más baja para el tratamiento de impotencia neurogénica y psicogénica.

ción de la uretra al cuerpo esponjoso y luego al cavernoso, el alprostadil estimula a la adenil ciclasa para que aumente las concentraciones intracelulares de cAMP y reduzca las concentraciones de calcio intracelular, con lo que relajan la arteria y el músculo liso trabecular. El sistema uretral medicado para la erección (MUSE, de Vivus, Inc.) consta de una pequeña píldora semisólida (3 × 1 mm) administrada en la uretra distal (2 a 3 cm) mediante un aplicador personal. En estudios clínicos se encontró que 66% de los hombres respondieron a ensayos en consultorio; sin embargo, estudios posteriores a la comercialización han producido éxito sólo en casi 50% (Mulhall, *et al.*, 2001). La rigidez peneana puede mejorarse al colocar un anillo elástico en la base del pene (ACTIS, de Vivus, Inc.) para ayudar de manera mecánica a la venooclusión. El dolor o la incomodidad peneana, escrotal, o una combinación de ellos es un efecto secundario ubicuo de los tratamientos basados en alprostadil, está relacionado de manera evidente con la dosis y se reportó en 33% de los hombres en ensayos con MUSE. Se han observado hipotensión y síncope en 1 a 5.8% de los pacientes, por lo que se requiere una administración de dosis de prueba inicial obligatoria en el consultorio. Algunas parejas femeninas también reportan incomodidad vaginal (casi 10%) después de la eyaculación por parte de un hombre que usa MUSE.

▶ Inyección intracavernosa

La ICI de fármacos vasoactivos se considera el tratamiento no quirúrgico más efectivo para ED. Sigue siendo el tratamiento de primera línea para pacientes seleccionados y una opción de tratamiento valiosa para quienes no responden a PDE-5I o quienes no pueden tolerar efectos secundarios de fármacos orales. El tratamiento con ICI ofrece varias posibles ventajas para el paciente, incluido un rápido inicio de acción, falta de efectos secundarios sistémicos e interacciones entre fármacos, y eficacia confiable para todas las formas de ED. Hombres en quienes ha fallado la farmacoterapia oral de primera línea constituyen el grupo más grande de pacientes tratados con ICI, con un índice de respuesta eréctil significativo de > 80% demostrado entre quienes no respondieron a PDE-5I, lo que indica que la progresión a tratamiento de inyección de segunda línea es apropiado. En el cuadro 39.5 se presenta una lista de fármacos de uso clínico, y los fármacos y las combinaciones de uso más común se analizan más adelante.

A. Papaverina

La papaverina, un alcaloide aislado de la amapola del opio induce relajación de músculo liso cavernoso y vasos peneanos mediante inhibición no específica de fosfodiesterasa. La metaboliza el hígado, con una vida media en plasma de 1 a 2 horas. Las dosis de monoterapia van de 15 a 60 mg. Entre las ventajas se incluyen bajo costo y estabilidad a temperatura ambiente, mientras que los efectos adversos son priapismo (hasta 6%), fibrosis corporal (6 a 30%; aunque está relacionado con técnica deficiente, compresión mínima del sitio de inyección, > 1 cc de volumen de inyección, pH 3 a 4), y elevación ocasional de enzimas hepáticas (Bella y Brock, 2004).

B. Alprostadil (prostaglandina E1)

El alprostadil causa relajación del músculo liso, vasodilatación e inhibición de agregación plaquetaria mediante la elevación de cAMP intracelular. Lo metaboliza la enzima prostaglandina 15-hidroxideshidrogenasa, que se ha mostrado que es activa en el cuerpo cavernoso humano. Después de ICI, 96% del alprostadil se metaboliza de manera local en 60 minutos y no se observan cambios en las concentraciones sanguíneas periféricas. La FDA ha aprobado el alprostadil para tratamiento intracavernoso. Los datos acumulados muestran un índice de éxito de 70 a 75% entre etiologías de ED, empleando una dosis mediana de 12 a 15 mg. Algunos efectos adversos comunes son dolor en el sitio de la inyección o durante la erección (11 a 15%), pequeño hematoma o equimosis, fibrosis peneana (1 a 3%), y ardor en el momento de la inyección. Los índices de priapismo son bajos (1 a 3%) y los efectos secundarios sistémicos son raros (Bella y Brock, 2004).

C. Combinaciones de fármacos

Las combinaciones de fármacos de uso más común para ICI en Estados Unidos son dobles (papaverina y fentolamina) y triples (papaverina, fentolamina y alprostadil) en varias concentraciones (Montorsi, *et al.*, 2010). En otros países también se ha usado una combinación de polipéptido intestinal vasoactivo y fentolamina. Varias series han mostrado índices de satisfacción del paciente de > 75% e índices bajos de priapismo o fibrosis. Los efectos secundarios son reducidos, porque se requieren cantidades más pequeñas de cada fármaco, y el hecho de tomar varias vías como destino aumenta la eficacia terapéutica.

D. Efectos adversos

Priapismo y fibrosis son los dos efectos secundarios serios relacionados con tratamiento para ICI. El priapismo se presentó en 1.3% de 8090 pacientes en 48 estudios con alprostadil, que es casi cinco veces más bajo que con papaverina o combinación doble (Linet y Ogrinc, 1996). La fibrosis se puede presentar como un nódulo, cicatrización difusa, placa o curvatura. El tejido cicatricial puede prevenirse mediante > 5 minutos de compresión del sitio de la inyección para reducir hemorragia y traumatismo. El priapismo se previene mejor mediante el cálculo cuidadoso de la dosis.

E. Dosificación y administración

Personal médico debe aplicar la primera inyección a los pacientes, quienes deben recibir capacitación y educación apropiada antes de la inyección en casa. Se recomienda una dosis inicial de 2.5 μg de alprostadil. Si la respuesta es inadecuada, pueden administrarse incrementos en fracciones de 2.5 μg hasta que se logra una erección completa, o un máximo de 60 μg. En el caso de combinaciones de fármacos, el tratamiento inicia con una pequeña dosis (p. ej., 0.1 ml) y se adecua de acuerdo con la respuesta eréctil. El objetivo es alcanzar una erección completa < 1 hora de duración para evitar priapismo.

F. Tratamiento de erección prolongada o priapismo

El mejor tratamiento es la prevención; las erecciones prolongadas, un efecto adverso devastador de ICI, suelen ser secundarias a escalada rápida de la dosis por parte del paciente, falla en la inyección inicial con segundo intento o uso entre pacientes neurogénicos, jóvenes, o ambos. Es imperativo que el médico que prescriba tratamientos intracavernosos insista al paciente que el priapismo representa una urgencia urológica, y que cualquier erección > 4 horas de duración necesita evaluación médica de urgencia. El mejor régimen para evitar el priapismo es ICI de fenilefrina diluida 250 a 500 μg cada 3 a 5 minutos hasta la destumefacción. En pacientes con enfermedad cardiovascular se recomienda la vigilancia de la presión arterial y el pulso (Montague, *et al.*, 2003). Si el priapismo dura más de 2 a 3 días, tal vez se requiera la derivación en T con entunelamiento intracavernoso (Brant, *et al.*, 2009).

G. Contraindicaciones

La ICI está contraindicada en pacientes con anemia drepanocítica, esquizofrenia o un trastorno psiquiátrico grave. Debido a que la monoaminooxidasa (MAO) interviene en el metabolismo de las catecolaminas (incluida la fenilefrina), si un hombre con inhibidor de MAO desarrolló erección prolongada o priapismo después de ICI, una simple derivación en T podría ser un mejor tratamiento que ICI de fenilefrina. En el caso de pacientes que usan un anticoagulante o ácido acetilsalicílico, se recomienda la compresión del sitio de la inyección durante 7 a 10 minutos después de ésta. En pacientes con escasa destreza manual, puede instruirse a la pareja sexual que realice la inyección.

▶ Dispositivo de constricción de vacío

El dispositivo de constricción de vacío consta de un cilindro de plástico conectado de manera directa o mediante sonda a una fuente de generación de vacío (bomba manual u operada con baterías). Sólo deben usarse dispositivos que contienen un limitador de vacío, porque pueden ocurrir lesiones al pene a presiones negativas demasiado altas (Montague, *et al.*, 2005). Después de que el pene se ha inundado, se aplica un anillo constrictor en la base para mantener la erección. El anillo puede ser incómodo o doloroso; para evitar lesión, no debe dejarse en el lugar por < 30 minutos. La erección producida difiere de la fisiológica o inducida por ICI, porque la porción del pene proximal al anillo no es rígida, lo que puede llevar a un efecto de pivote. La piel del pene puede tornarse fría y oscura, y es posible que la eyaculación quede atrapada por el anillo constrictor. Entre las complicaciones se incluyen dolor peneano y entumecimiento, eyaculación difícil, equimosis y petequias. Los pacientes que toman ácido acetilsalicílico o warfarina deben tener precauciones cuando usen estos dispositivos.

En algunos pacientes, el dispositivo puede producir una erección que tiene la suficiente rigidez para el coito y que llena el glande en hombres con insuficiencia del glande. En pacientes con insuficiencia vascular importante, el dispositivo tal vez no produzca una erección adecuada. Aunque es un medio seguro y poco costoso de tratar ED cuando se le usa de manera apropiada, la poca aceptación del paciente limita la aplicación o el uso de este tratamiento.

CIRUGÍA VASCULAR PENEANA

La estenosis aislada o la oclusión de las arterias extrapeneanas puede ser adecuada para reparación quirúrgica. La cirugía reconstructiva arterial es una opción de tratamiento para hombres sanos, por lo general menores de 55 años de edad, con ED adquirida secundaria a oclusión arterial focal y ausencia de trastorno venooclusivo grave o enfermedad vascular generalizada secundaria a hiperlipidemia, diabetes, hipertensión crónica (Montague, *et al.*, 2005). La técnica de uso más común para revascularización peneana es una derivación desde la arteria epigástrica inferior hasta la arteria dorsal o la vena dorsal profunda del pene.

La cirugía venosa peneana también está indicada sólo en hombres jóvenes con fuga venosa congénita o traumática. En la fuga venosa congénita, la insuficiencia venosa suele ser a través de venas crurales anormales o de la vena dorsal superficial, y es adecuada para cura quirúrgica. La fuga venosa traumática suele deberse a daño localizado a la túnica albugínea o la formación de una "fístula" entre los cuerpos cavernoso y esponjoso. La reparación de la túnica y el cierre de la fístula pueden producir una mejoría significativa de la función eréctil. En hombres de edad avanzada con enfermeda-

Cuadro 39.6. Tipos de prótesis peneana.*

Semirrígida
Spectra (American Medical System, AMS)
Coloplast genesis
Inflable de dos piezas
Ambicor (AMS), Coloplas Excel
Inflable de tres piezas
Coloplast Titan y Titan OTR
AMS 700, serie MS: CX, CXR, LGX

* Marcas registradas disponibles en Estados Unidos.

des sistémicas crónicas, la fuga venosa suele deberse a atrofia del músculo liso cavernoso y degeneración de la túnica albugínea; la ligadura de la vena peneana sólo produce mejoría transitoria y no se recomienda.

PRÓTESIS PENEANA

Los pacientes considerados para la implantación de prótesis deben estar al pendiente de los tipos de prótesis disponibles, la eficacia y sus posibles complicaciones, como infección, fallas mecánicas, cilindro y fugas, perforación, dolor persistente, acortamiento del pene y autoinsuflación. Las prótesis peneanas se dividen en tres tipos generales: dispositivos maleables (semirrígidos), mecánicos e inflables. Los dispositivos maleables están hechos de silicón, y varios modelos contienen un núcleo metálico central enrollado. El dispositivo mecánico también está hecho de silicón, pero contiene anillos de polisulfona intercalados y cubiertos con politetrafluoroetileno en una columna tipo bastón, que proporciona rigidez cuando los anillos están en línea recta y flacidez cuando el pene está doblado. Los dispositivos inflables (hidráulicos) se dividen de manera adicional en dispositivos de dos y de tres piezas. Las prótesis inflables de dos piezas constan de un par de cilindros unidos a un depósito para la bomba escrotal. El dispositivo de uso más común, la prótesis peneana inflable de tres piezas, consta de pares de cilindros peneanos, una bomba escrotal y un depósito de líquido retropúbico (cuadro 39.6).

En general, los dispositivos maleables duran más que los inflables. Las prótesis modernas de tres piezas son muy durables y confiables. Sin embargo, debe informarse a los pacientes que es de esperar un índice de falla de 5 a 15% dentro de los primeros cinco años para implantes inflables, que la mayor parte de los dispositivos fallan en 10 a 15 años y es necesario reemplazarlos. La satisfacción del paciente con el dispositivo de tres piezas es elevada, superior a 85 a 90% en pacientes seleccionados de manera apropiada. Entre las innovaciones recientes en prótesis peneana se incluyen dispositivos cubiertos con antibióticos e hidrofílicos (índice de infección < 1%), válvulas de bloqueo para prevenir autoinsuflación y una bomba más amigable con el paciente (Knoll, *et al.*, 2009; Wolter y Hellstrom, 2004).

DISFUNCIÓN SEXUAL MASCULINA QUE AFECTA LA EMISIÓN, LA EYACULACIÓN Y EL ORGASMO

Fisiología de la emisión, la eyaculación y el orgasmo

Diferentes mecanismos intervienen en la erección, la emisión, la eyaculación y el orgasmo, y estos eventos pueden disociarse entre sí (p. ej., una queja frecuente de hombres con ED es la eyaculación con un "pene flácido"). Excepto por emisiones nocturnas, o "sueños húmedos", la emisión y eyaculación requieren estimulación de los genitales externos. Los impulsos que viajan a través de los nervios pudendos alcanzan el núcleo simpático de la espina lumbar superior. Señales eferentes que viajan en el nervio hipogástrico activan secreciones y transportan espermatozoides del epidídimo distal, los conductos deferentes, las vesículas seminales y la próstata a la uretra prostática. El cierre coordinado del esfínter uretral interno y la relajación del esfínter externo dirige el semen a la uretra bulbosa (emisión). Las contracciones rítmicas posteriores de los músculos bulbocavernosos fuerzan el semen a través de un conducto presurizado (la luz uretral constreñida, comprimida por el cuerpo esponjoso lleno) para producir los 2 a 5 ml de eyaculado. El proceso de eyaculación externa incluye el eferente somatomotor del nervio pudendo para contraer el músculo bulbocavernoso. Sin embargo, debido a que esta acción es involuntaria, se requieren las acciones autónoma y somática integradas.

El mecanismo del orgasmo es el menos comprendido del proceso sexual. Es probable que incluya interpretación cerebral y respuesta a la estimulación sexual. Junto con emisión y eyaculación, también ocurren varias respuestas en que no intervienen los órganos genitales. Entre éstas se incluyen contracciones rítmicas del esfínter anal, hiperventilación, taquicardia y elevación de la presión arterial.

Trastornos que afectan la eyaculación, la emisión y el orgasmo

La eyaculación prematura o rápida, una ocurrencia persistente o recurrente de eyaculación con mínima estimulación sexual antes, durante o poco después de la penetración y antes de que la persona lo desee, se reporta hasta en 20 a 30% de los hombres (Althof, 2006). Algunos proponen que la definición de eyaculación prematura debe incluir rapidez de la eyaculación, falta de control y consecuencias negativas (McMahon, *et al.*, 2008). Además de la psicoterapia o el tratamiento conductual, las guías actuales sugieren que un SSRI, como paroxetina (10 a 40 mg al día o 20 mg 3 a 4 horas antes de la actividad sexual), puede usarse como farmacoterapia para eyaculación prematura, aunque esta indicación no está aprobada por la FDA (Montague, *et al.*, 2004). La sensibilidad peneana puede reducirse con el uso de un condón o de crema anestésica tópica (lidocaína-prilocaína). Aunque el tiempo para la eyaculación es prolongado, un porcentaje significativo de hombres experimenta menor placer (entumecimiento peneano) o pérdida de erección. Se ha desarrollado un SSRI de acción corta, hidrocloruro de dapoxetina, para el uso a petición en la eyaculación prematura, pero no lo ha aprobado la FDA. Su perfil farmacocinético está caracterizado por una absorción rápida, una vida media inicial corta de 1.3 a 1.4 horas y eliminación rápida con acumulación mínima aún después de varias dosis. Varios estudios grandes de fase III han mostrado que la dapoxetina puede aumentar el tiempo de latencia eyaculatorio intravaginal y mejorar varios resultados reportados por el paciente relevantes para el control de la eyaculación y la satisfacción con las relaciones sexuales. Los eventos adversos más comunes fueron náusea, mareo, diarrea y cefalea. No hubo señales de ansiedad por tratamiento de urgencia o síndrome de descontinuación de SSRI después de un retiro abrupto (Owen, 2009).

La emisión y eyaculación adecuadas sin orgasmo ocurren en algunos pacientes con lesión de la médula espinal. Antecedentes de enfermedad o cirugía son útiles para diferenciar la falla en la emisión de la eyaculación retrógrada. Si la exploración microscópica confirma la presencia de espermatozoides en la orina de la vejiga después de una eyaculación seca, puede diagnosticarse eyaculación retrógrada. Si no se encuentran espermatozoides, la falla en la emisión es la causa. La simpatectomía bilateral en el nivel L2 puede producir disfunción eyaculatoria en casi 40% de los pacientes, mientras que una linfadenectomía retroperitoneal bilateral alta causa un porcentaje aún mayor de fallas de la emisión. La eyaculación retrógada suele ser resultado de la disfunción del esfínter interno o el cuello de la vejiga, como se ve después de prostatectomía, con tratamiento con alfa-bloqueador, y en neuropatía autónoma debida a diabetes.

La eliminación de los bloqueadores alfa-adrenérgicos puede curar a algunos de los pacientes con falla de la emisión o eyaculación retrógrada. Los alfa-simpatomiméticos, como la efedrina o una combinación de maleato de clorfeniramina e hidrocloruro de fenilpropanolamina, se han usado con éxito en pacientes con eyaculación retrógrada (McMahon, *et al.*, 2008). La electroeyaculación a través de una sonda rectal se ha aplicado con cierto éxito en pacientes que sufren lesión de la médula espinal. La asesoría psicosexual es apropiada para pacientes que tienen sueños húmedos normales pero no pueden alcanzar el orgasmo y la eyaculación.

BIBLIOGRAFÍA

Althof SE: Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation/rapid ejaculation. J Urol 2006; 175(3, Pt 1):842.

Althof SE *et al.*: Sildenafil citrate improves self-esteem, confidence, and relationships in men with erectile dysfunction: Results from an international, multi-center, double-blind, placebo-controlled trial. J Sex Med 2006; 3:521.

Araujo AB *et al.*: Changes in sexual function in middle-aged and older men: Longitudinal data from the Massachusetts Male Aging Study. J Am Geriatr Soc 2004; 52:1502.

Aversa A, Sarteschi LM: The role of penile color-duplex ultrasound for the evaluation of erectile dysfunction. J Sex Med 2007; 4(5): 1437-1447.

Bahk JY *et al.*: Treatment of diabetic impotence with umbilical cord blood stem cell intracavernosal transplant: preliminary report of 7 cases. Exp Clin Transplant 2010; 8(2):150-160.

Balon R: Sexual function and dysfunction during treatment with psychotropic medications. J Clin Psychiatry 2005; 66:1488.

Bella AJ, Brock GB: Intracavernous pharmacotherapy for erectile dysfunction. Endocrine 2004; 23:149.

Bodie JA *et al.*: Psychogenic erectile dysfunction. Int J Psychiatry Med 2003; 33:273.

Brant WO *et al.*: T-shaped shunt and intracavernous tunneling for prolonged ischemic priapism. J Urol 2009; 181(4):1699-1705.

Braun M *et al.*: Epidemiology of erectile dysfunction: Results of the 'Cologne Male Survey'. Int J Impot Res 2000; 12:305.

Brock GB *et al.*: Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: Results of integrated analysis. J Urol 2002;168:1332.

Carson CC, Lue TF: Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. BJU Int 2005; 96:257.

Chai SJ *et al.*: Small-vessel lower extremity arterial disease and erectile dysfunction: The Rancho Bernardo study. Atherosclerosis 2009; 203:620-625.

Chiou WF *et al.*: Abnormal protein expression in the corpus cavernosum impairs erectile function in type 2 diabetes. BJU Int 2010; 105(5):674-680.

Corona G *et al.*: Aging and pathogenesis of erectile dysfunction. Int J Impot Res 2004; 16(5):385.

Dean RC, Lue TF: Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 2005; 32:379.

Esposito K *et al*: Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: A randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:2978.

Esposito K *et al.*: Effects of intensive lifestyle changes on erectile dysfunction in men. J Sex Med 2009; 6(1):243-250.

Esposito K *et al.*: Dietary factors, Mediterranean diet and erectile dysfunction. J Sex Med 2010; 7(7):2339-2345.

Feldman HA *et al.*: Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151:54.

Feldman HA *et al.*: Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:589.

Fonseca A, Java V: Endothelial and erectile dysfunction, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome: Common pathways and treatments? Am J Cardiol 2005; 96(12B):13M.

Georgiadis JR, Holstege G: Human brain activation during sexual stimulation of the penis. J Comp Neurol 2005; 493:33.

Giuliano F: Impact of medical treatments for benign prostatic hyper-plasia on sexual function. BJU Int 2006; 97(Suppl 2):34.

Goldstein I *et al.*: Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil study group. N Engl J Med 1998; 338:1387.

Granata AR *et al.*: Relationship between sleep-related erections and testosterone levels in men. J Androl 1997; 18(5):522-527.

Gratzke C *et al.*: Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. J Sex Med 2010; 7(1, Pt 2):445-475.

Heaton JP: Characterising the benefit of apomorphine SL (Uprima) as an optimized treatment for representative populations with erectile dysfunction. Int J Impot Res 2001; 13(Suppl 3):S35.

Hsu GL *et al.*: Anatomy of the human penis: The relationship of the architecture between skeletal and smooth muscles. J Androl 2004; 25:426.

Huang V *et al.*: Bicycle riding and erectile dysfunction: An increase in interest (and concern). J Sex Med 2005; 2:596.

Inman BA *et al.*: A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. Mayo Clin Proc 2009; 84(2):108-113.

Jackson G *et al.*: The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: New guidelines for sexual medicine. J Sex Med 2006; 3:28.

Jin L, Burnett AL: RhoA/Rho-kinase in erectile tissue: Mechanisms of disease and therapeutic insights. Clin Sci (Lond) 2006; 110: 153.

Kimura Y *et al.*: 5-HT(2C) receptor activation is a common mechanism on proerectile effects of apomorphine, oxytocin and Melanotan-II in rats. Eur J Pharmacol 2008; 589(1–3):157-162.

Kloner RA *et al.*: Erectile dysfunction in the cardiac patients: How common and should we treat? J Urol 2003; 170:S46-S50.

Knoll LD *et al.*: Physician and patient satisfaction with the new AMS 700 momentary squeeze inflatable penile prosthesis. J Sex Med 2009; 6(6):1773-1778.

Korenman SG: Epidemiology of erectile dysfunction. Endocrine 2004; 23(2-3):87.

Koseoglu N *et al.*: Erectile dysfunction prevalence and sexual function status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Urol 2005; 174:249.

Kostis JB *et al.*: Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). Am J Cardio 2005; 96:85M.

Kupelian V *et al.*: Relative contributions of modifiable risk factors to erectile dysfunction: Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. Prev Med 2009; 50(1-2):19-25.

Laties AM: Vision disorders and phosphodiesterase type 5 inhibitors: A review of the evidence to date. Drug Saf 2009; 32(1):1-18.

Lin CS *et al.*: Cyclic nucleotide signaling in cavernous smooth muscle. J Sex Med 2005; 2:478.

Lin G *et al.*: Potential of adipose-derived stem cells for treatment of erectile dysfunction. J Sex Med 2009; 6(Suppl 3):320-327.

Linet OI, Ogrinc FG: Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction: The Alprostadil Study Group. N Engl J Med 1996; 334:873.

Lue TF: Erectile dysfunction. N Engl J Med 2000; 342:1802.

Lue TF *et al.*: Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. J Sex Med 2004; 1:6-23.

Mallis D *et al.*: Psychiatric morbidity is frequently undetected in patients with erectile dysfunction. J Urol 2005; 174:1913.

McCullough AR *et al.*: Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. Urology 2002; 60(2, Suppl 2):28.

McMahon CG *et al.*: An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: Report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. J Sex Med 2008; 5(7):1590-1606.

Melman A *et al.*: Plasmid-based gene transfer for treatment of erectile dysfunction and overactive bladder: Results of a phase I trial. Isr Med Assoc J 2007; 9(3):143-146.

Miner M *et al.*: Treatment of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia and its impact on sexual function. Clin Ther 2006; 28:13.

Montague DK *et al.*: American Urological Association guideline on the management of priapism. J Urol 2003; (4, Pt 1):1318.

Montague DK *et al.*: AUA Erectile Dysfunction Guideline Update Panel. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. J Urol 2004; 172:290.

Montague DK *et al.*: Erectile Dysfunction Guideline Update Panel. Chapter 1: The management of erectile dysfunction: An AUA update. J Urol 2005; 174:230.

Montorsi P *et al.*: Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. Eur Heart J 2006; 27:2632-2638.

Montorsi F *et al.*: Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. J Sex Med 2010; 7(11):3572-3588.

Morgentaler A: Testosterone replacement therapy and prostate risks: Where's the beef? Can J Urol 2006; 13(Suppl 1):40.

Mulhall JP *et al.*: Analysis of the consistency of intraurethral prostaglandin E(1) (MUSE) during at-home use. Urology 2001; 58: 262.

Mulhall JP *et al.*: Congruence between veno-occlusive parameters during dynamic infusion cavernosometry: Assessing the need for cavernosography. Int J Impot Res 2004; 16:146.

Mulhall J *et al.*: Vasculogenic erectile dysfunction is a predictor of abnormal stress echocardiography. J Sex Med 2009; 6(3):820-825.

Musicki B, Burnett AL: eNOS function and dysfunction in the penis. Exp Biol Med 2006; 231:154.

Owen RT: Dapoxetine: A novel treatment for premature ejaculation. Drugs Today (Barc) 2009; 45(9):669-678.

Papatsoris AG *et al.*: Erectile dysfunction in Parkinson's disease. Urology 2006; 67:447.

Polsky JY *et al.*: Smoking and other lifestyle factors in relation to erectile dysfunction. BJU Int 2005; 96:1355.

Porst H *et al.*: Efficacy and tolerability of vardenafil for treatment of erectile dysfunction in patient subgroups. Urology 2003; 62:519.

Saenz de Tejada *et al.*: Physiology of erection and pathophysiology of erectile dysfunction. In: Lue TF et al (eds) Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men and Women. Health Publications, Paris, 2004, pp. 287.

Seftel AD *et al.*: Improvements in confidence, sexual relationship and satisfaction measures: Results of a randomized trial of tadalafil 5 mg taken once daily. Int J Impot Res 2009; 21(4):240-248.

Shamsa A *et al.*: Erectile function in end-stage renal disease before and after renal transplantation. Transplant Proc 2005; 37:3087.

Traish AM *et al.*: Mechanisms of obesity and related pathologies: Androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. FEBS J 2009; 276(20): 5755-5767.

Veronelli A *et al.*: Prevalence of erectile dysfunction in thyroid disorders: Comparison with control subjects and with obese and diabetic patients. Int J Impot Res 2006; 18:111.

Watts GF *et al.*: The erectile-endothelial dysfunction nexus: New opportunities for cardiovascular risk prevention. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007; 4(5):263-273.

Wolter CE, Hellstrom WJ: The hydrophilic-coated inflatable penile prosthesis: 1-year experience. J Sex Med 2004; 1(2):221-224.

Yavuzgil O *et al.*: Endothelial function in patients with vasculogenic erectile dysfunction. Int J Cardiol 2005; 103(1):19-26.

Urología femenina y disfunción sexual femenina

40

Donna Y. Deng, MD, MS; Alan W. Shindel, MD

INTRODUCCIÓN

La urología femenina abarca incontinencia urinaria además de medicina reconstructiva pélvica para prolapso. Es común que coexistan incontinencia urinaria y prolapso de órganos pélvicos en la misma mujer o que se desarrollen en secuencia. Este capítulo se centra en el prolapso de órganos pélvicos, porque la incontinencia urinaria se analizó de manera detallada en el capítulo 29.

Prolapso de órganos pélvicos es la protrusión de tales elementos (útero, vejiga e intestino) en el conducto vaginal o después de éste. Las estimaciones de la prevalencia de este fenómeno varían de manera amplia, dependiendo de la definición, si el paciente es sintomático, los métodos epidemiológicos usados y la población estudiada. El U.S. National Center for Health Statistics estima más de 250 000 operaciones realizadas por prolapso genital diferente de histerectomía. Con el envejecimiento de las poblaciones, estos temas de la calidad de vida y su tratamiento adquieren importancia adicional.

ANATOMÍA

▶ Pelvis ósea

El mantenimiento de la continencia y la prevención de prolapso de órganos dependen de los mecanismos de soporte del piso pélvico. La pelvis ósea es la base rígida donde se ancla la estructura pélvica en última instancia. Estos huesos son ilion, isquion, rama púbica, sacro y cóccix. Es importante comprender y analizar la pelvis ósea desde la perspectiva de una mujer que permanece de pie, en posición erguida, con los arcos óseos del estrecho superior de la pelvis orientados en un plano casi vertical (figura 40.1). Esto dirige la presión del contenido intraabdominal y pélvico a los huesos de la pelvis en lugar de los músculos y los anejos fasciales del piso pélvico. Esta dispersión de fuerzas minimiza la presión en el músculo pélvico y la transmite a los huesos que son más adecuados para la tensión acumulativa a largo plazo de la vida diaria.

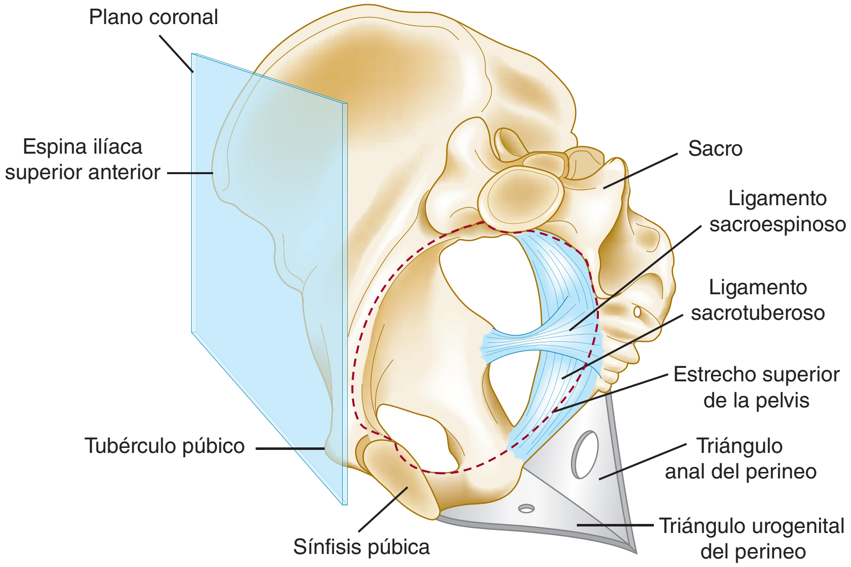
▶ Soporte musculofascial

Los músculos del piso pélvico, sobre todo el elevador del ano, son fundamentales en el soporte de los órganos pélvicos y tienen participación integral en las funciones urinaria, defecatoria y sexual. El complejo del músculo elevador consta del pubococcígeo, el puborrectal y el iliococcígeo (figura 40.2). El pubococcígeo se origina en la rama púbica inferior posterior y se inserta en los órganos de la línea media y el rafe anococcígeo. El puborrectal también se origina en el hueso púbico, pero sus fibras pasan en sentido posterior y forman un soporte alrededor de vagina, recto y cuerpo perineal, lo que produce el ángulo anorrectal y promueve el cierre del hiato urogenital. El iliococcígeo se origina del arco tendinoso del elevador del ano (ATLA) y se inserta en la línea media en el rafe anococcígeo.

El ATLA es una cobertura fascial lineal del músculo obturador interno, que se extiende de la espina isquiática al área posterior de la rama superior (figura 40.2). El grupo de músculos del elevador del ano forma una amplia hamaca sobre la que descansan la vejiga, la vagina proximal y el recto intrapélvico, y proporciona el soporte musculofascial para una gran parte de la pelvis anterior. El espacio entre la musculatura del elevador del ano por la que pasan uretra, vagina y recto es el hiato urogenital. La fusión de los haces del elevador del ano en la línea media crea la denominada placa del elevador.

El diafragma pélvico tiene gran cantidad de tejido conjuntivo al que suele denominársele “fascia”; sin embargo, está menos organizado y es menos distintivo que la fascia tradicional (como la del recto abdominal). Esta fascia visceropélvica consta de colágeno, músculo liso y elastina. Estudios microscópicos sugieren que esta estructura puede tener histología indistinta de la pared vaginal profunda y no se separa de la “fascia”.

La fascia pélvica consta de dos hojas: la fascia endopélvica (lado abdominal) y la perivesical (lado vaginal). Uretra, vejiga, vagina y útero están contenidos dentro de estas dos capas. Las dos hojas se fusionan en sentido lateral para insertarse a lo largo del arco tendinoso.


Plano coronal
Espina ilíaca superior anterior
Sacro
Ligamento sacroespinoso
Ligamento sacrotuberoso
Estrecho superior de la pelvis
Tubérculo púbico
Triángulo anal del perineo
Triángulo urogenital del perineo
Sínfisis púbica

▲ **Figura 40.1.** Orientación de la pelvis ósea en una mujer erguida. (Reproducida, con permiso, de: Drake RL *et al*. (ed). Gray's Anatomy for Students. Philadelphia: Churchill Livingston, 2005.)

Hay tres componentes importantes de la fascia pélvica. En sentido anterior, los ligamentos pubouretrales unidos a la parte inferior del pubis y que se insertan en el tercio proximal de la uretra. En sentido lateral, el arco tendinoso de la fascia de la pelvis se extiende del ligamento pubouretral (parte inferior de la sínfisis púbica) a la espina isquiática. El arco tendinoso de la fascia de la pelvis es un engrosamiento de la fascia que se superpone al músculo iliococcígeo. Corresponde a la unión lateral de la pared anterior de la vejiga a la pared pélvica lateral (figura 40.3). La fascia que se extiende en sentido medial a partir de este arco tiene diversos nombres (pubouretral, pubocervical, uretropélvica, vesicopélvica) y proporciona soporte importante a la uretra y la pared vaginal anterior. Posterior a la espina isquiática, la fascia se dispone en abanico a los lados del recto y se une a la pared pélvica lateral como los ligamentos cardinal fuerte y uterosacro (figura 40.4). Estos ligamentos sostienen el útero y la parte superior de la vagina en su lugar apropiado sobre la placa del elevador.

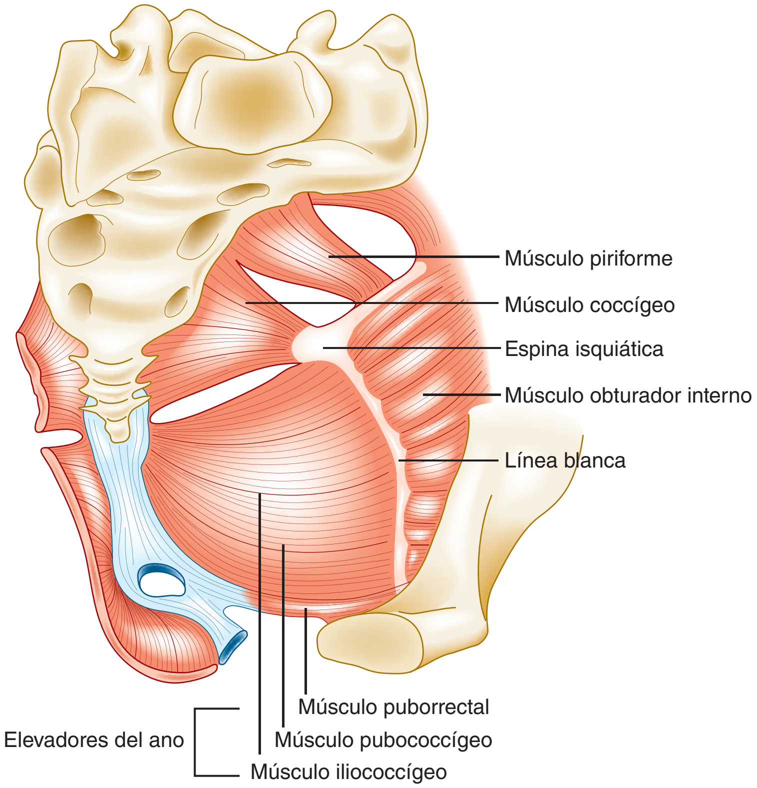
▶ Innervación

Muchos textos de anatomía y cirugía sugieren que los músculos del elevador del ano están inervados de manera dual por el nervio pudendo en la superficie perineal y por ramas directas de los nervios sacros en la superficie pélvica. Sin embargo, evidencia experimental anatómica y neurofisiológica reciente indica que los músculos del elevador del ano sólo están cubiertos por un nervio que viaja en la superficie intrapélvica de los músculos sin contribución del nervio pudendo. Este nervio se origina en S3, S4, S5, o varios de ellos, e inerva el complejo muscular coccígeo y el elevador del ano. Después de salir del agujero sacro, viaja 2 a 3 cm en sentido medial a la espina isquiática y ATLA a través del coccígeo, iliococcígeo, pubococcígeo y puborrectal. Dada su ubicación, el nervio elevador del ano es susceptible de lesionarse durante el parto y la cirugía pélvica.

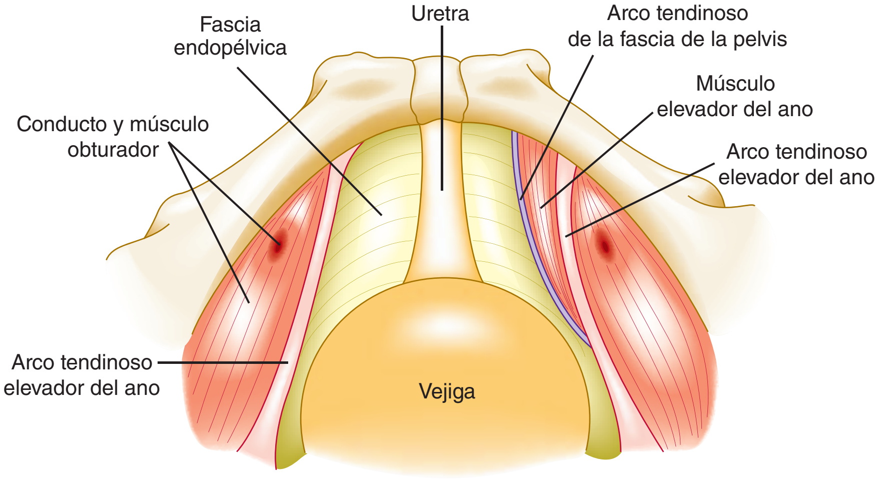
El nervio pudendo inerva los esfínteres uretral y anal estriados, además de los músculos perineales profundo y superficial y proporciona innervación sensorial a los genitales externos. Este nervio sigue un curso complejo que se origina en S2 a S4 y viaja detrás del ligamento sacroespinoso, en sentido apenas medial a la espina isquiática, dejando la pelvis a través del agujero ciático mayor. Luego entra en la fosa isquiorrectal a través del agujero ciático menor y viaja a través del conducto pudendo (conducto de Alcock), en el aspecto medial de los músculos obturadores internos, antes de separarse en varias ramas terminales que acaban dentro de los músculos y la piel del perineo.

FISIOPATOLOGÍA

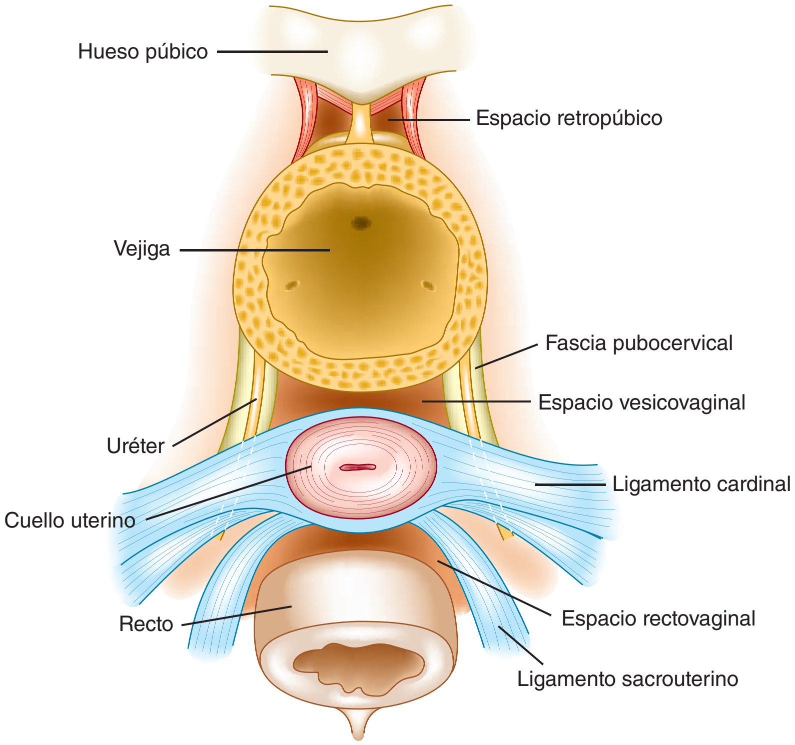
El prolapso pélvico se previene mediante diversos mecanismos. El soporte más importante es el de la contracción continua de los músculos pélvicos del elevador del ano. La actividad del músculo estriado es una combinación de tono básico, contracción refleja o relajación, y contracción voluntaria o relajación. En mujeres con partos múltiples, hay ensanchamiento y descenso de la placa elevadora. Por tanto, la musculatura se hace menos importante y las estructuras "fasciales" se vuelven los elementos destacados de soporte mientras los órganos cruzan el piso pélvico.


Músculo piriforme
Músculo coccígeo
Espina isquiática
Músculo obturador interno
Línea blanca
Músculo puborrectal
Elevadores del ano
Músculo pubococcígeo
Músculo iliococcígeo

▲ **Figura 40.2.** Soporte muscular de la pelvis. El pubococcígeo, el puborrectal y el iliococcígeo conforman los músculos elevadores del ano. (Reproducida con permiso de: Walsh PC *et al*. (eds). Campbell's Urology, 8a. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002:49.)


Fascia endopélvica
Uretra
Arco tendinoso de la fascia de la pelvis
Músculo elevador del ano
Conducto y músculo obturador
Arco tendinoso elevador del ano
Arco tendinoso elevador del ano
Vejiga

▲ **Figura 40.3.** Diagrama del arco tendinoso elevador del ano y el arco tendinoso de la fascia de la pelvis.



▲ **Figura 40.4.** Soporte fascial de la uretra y la vagina. (Reproducida con permiso de: Walsh PC *et al.* (ed). Campbell's Urology, 8a. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002:1103.)

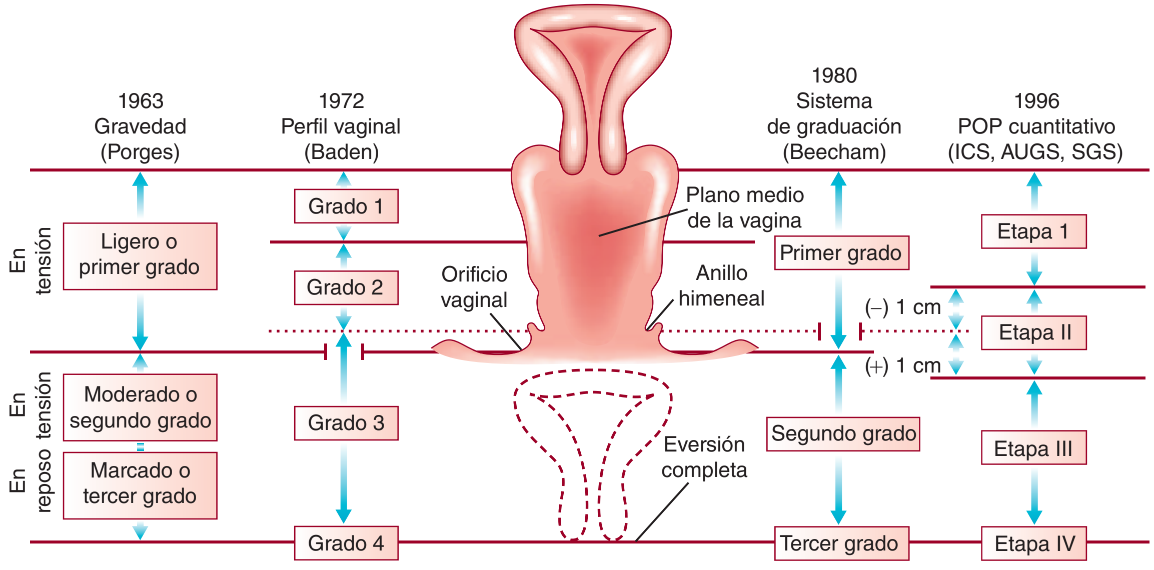
Por la complejidad del soporte de los órganos pélvicos, el prolapso vaginal tal vez sea multifactorial, con participación de trastornos miopáticos o neuropáticos, envejecimiento, atrofia, aumento crónico de las presiones abdominales, partos múltiples, histerectomía y cambios hormonales. Sin embargo, las anormalidades intrínsecas del colágeno y otros factores predisponentes, como genética, diferencias de la estructura pélvica, calidad inherente de la musculatura pélvica y respuesta del tejido a la lesión, podrían explicar por qué las pacientes con factores de riesgo conocido no desarrollan prolapso y muchas mujeres sin factores de riesgo sí lo hacen.

CLASIFICACIÓN

Se han publicado varios sistemas de clasificación para facilitar la estandarización de datos clínicos y permitir la comunicación acerca de casos. Hasta hace poco, ninguno de los sistemas estaba validado. En 1996, la International Continence Society aceptó la estandarización de la terminología para prolapso, conocida como sistema POPQ para cuantificación de prolapso de órganos pélvicos. Aunque la mayoría de los médicos aún usan el sistema de Baden-Walker (grados 1 a 4), el sistema POPQ es el estándar aceptado para estudios clínicos y datos publicados sobre prolapso (figura 40.5).

El sistema POPQ es una descripción específica del sitio de soporte que localiza seis puntos definidos alrededor de la vagina (dos anteriores, dos posteriores y dos apicales), de acuerdo con su relación con el anillo himeneal. Los números negativos (en centímetros) se asignan a estructuras que no se han prolapsado y los positivos a las que protruyen; el plano del himen está definido como cero. Los puntos Aa y Ap están 3 cm arriba del anillo himeneal. Ba y Bp están definidos como los puntos inferiores del prolapso. El ápice anterior es C (cuello uterino), y el posterior es D (bolsa de Douglas). Cuando el útero está ausente, el punto C es el manguillo vaginal y D se omite. TVL es la longitud vaginal total en reposo. GH es el hiato genital, medido de la parte media del meato uretral al anillo himeneal posterior. PB es el cuerpo perineal medido del aspecto posterior de GH a la abertura anal media (figuras 40.6 y 40.7).

La terminología evita la asignación de una etiqueta específica, como cistocele o rectocele, a la parte prolapsada de la vagina, reconociendo que los órganos reales con frecuencia no pueden determinarse a partir de la exploración física. Aunque es más difícil de aprender que los sistemas tradicionales, los estudios de capacidad de reproducción documentan confiabilidad entre observadores y de un mismo observador.



▲ **Figura 40.5.** Comparación de varios sistemas de clasificación de prolapso de órgano pélvico. (Reproducida con permiso de: Theofrastous JP, Swift SE. The clinical evaluation of pelvic floor dysfunction. Obstet Gynecol Clin North Am, 1998;25:783.)

DIAGNÓSTICO

▶ Síntomas

El prolapso de órganos pélvicos suele ser asintomático hasta que se vuelve grave. Muchas mujeres se presentan con síntomas, además de la protuberancia vaginal, como resultado de la disfunción relacionada de los órganos.

La queja más común por prolapso del compartimento anterior (cistocele) es protuberancia vaginal, con o sin presión, y dolor suprapúbicos. Otros síntomas son tenesmo vesical, polaquiuria, incontinencia por tenesmo vesical e infecciones recurrentes de las vías urinarias. Los síntomas de micción obstruida se deben a la torcedura uretral cuando la vejiga desciende más allá de la rama púbica, pero la uretra permanece fija. Esto suele verse en el entorno de cirugía previa (p. ej., suspensión del cuello de la vejiga, uretropexia, sling). Las pacientes pueden describir el uso de posiciones inusuales para orinar, como inclinación pélvica, a horcajadas o de pie. La retención urinaria aguda y la hidronefrosis son raras en mujeres con prolapso pélvico.

Muchas afectadas por prolapso grave informan que su incontinencia por tensión mejora a medida que el prolapso empeora. La reducción del prolapso durante la exploración puede producir incontinencia por tensión en más de 50% de los casos con continencia clínica. Este desenmascaramiento de la incontinencia por tensión oculta requiere atención cuando se considera tratamiento quirúrgico.

El estreñimiento y la dificultad para defecar con atrapamiento distal de heces o tensión excesiva son síntomas que suelen atribuirse a prolapso del compartimiento posterior (rectocele). La paciente puede reportar que tiene que separar con la mano el perineo o la vagina como ayuda para la evacuación.

▶ Exploración física

Debe hacerse una exploración física completa con la vejiga llena de manera confortable, en reposo y en tensión, en posición supina (litotomía). Dependiendo de la capacidad de la paciente para hacer esfuerzo, la exploración en la posición erguida puede realizarse para acentuar el grado de prolapso para que coincida con el reportado por la afectada. El objetivo de la exploración consiste en determinar el grado de prolapso, los defectos anatómicos específicos y la presión del prolapso de órganos concomitantes en otros compartimentos o incontinencia. En posición supina, debe determinarse el origen del prolapso. Con el uso de una hoja de medio espéculo, se retrae la pared vaginal; se pide a la paciente que haga esfuerzo mientras se evalúa el defecto anterior. Después de la caracterización de los defectos anatómicos, puede hacerse un intento para reducir el cistocele con el fin de inducir la incontinencia urinaria por tensión oculta e hipermovilidad. De manera similar, la pared vaginal anterior se retrae para determinar la presencia de cualquier defecto posterior. La exploración rectal digital evalúa el tono rectal, la presencia de heces retenidas, la atenuación de la fascia prerrectal y la laxitud perineal. Con el uso de ambas hojas del espéculo, pueden examinarse la bóveda vaginal y el cuello uterino en busca de descenso uterino, prolapso de la bóveda y enterocele.

EVALUACIÓN

La evaluación básica para prolapso incluye investigación de antecedentes, exploración física, medición de volumen residual posmiccional y análisis de orina. Tal vez se necesiten pruebas adicionales en el caso de una protuberancia grande en el orificio vaginal, donde puede ser difícil diferenciar, tan sólo con la exploración física, entre un cistocele grave, un

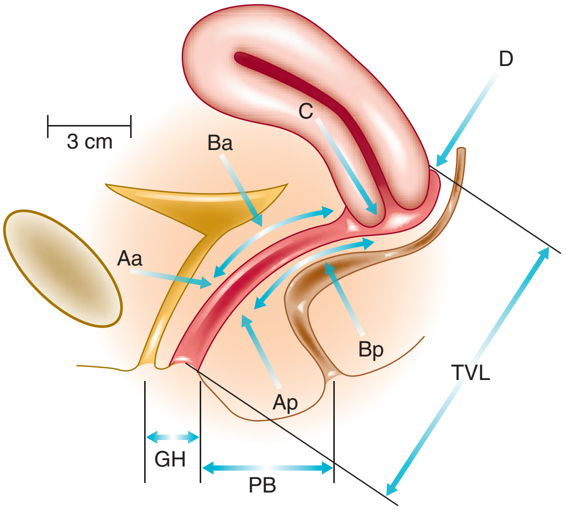
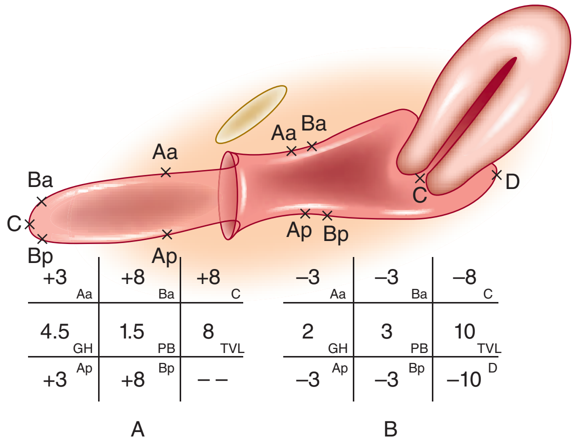


Figura 40.6. El sistema de cuantificación de prolapso de órgano pélvico. Aa, pared vaginal anterior a 3 cm del himen; Ba, punto inferior de prolapso de la pared vaginal anterior; C, distancia del himen al cuello uterino; D, distancia del himen al fondo del saco vaginal (bolsa de Douglas); Ap, pared vaginal posterior a 3 cm del himen; Bp, punto inferior del prolapso de la pared vaginal posterior; TVL, longitud vaginal total; GH, hiato genital medido del meato de la uretra media al himen posterior; PB, cuerpo perineal medido del himen posterior al ano medio. (Reproducida, con permiso, de: Bump RC *et al.* The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. Am J Obstet Gynecol, 1996;175:10.)

enterocele o un rectocele elevado. Pueden realizarse estudios de imagenología para identificar cuáles órganos se están prolapsando. Un estudio idóneo debe proporcionar información precisa acerca de cuáles estructuras se prolapsaron, la presencia de retención y obstrucción urinaria, hipermovilidad uretral e incontinencia urinaria.

Cistouretrografía

A la paciente erguida con la vejiga llena, se le toman radiografías en posición lateral durante el reposo y en tensión. Este examen proporciona información acerca de la posición de la vejiga, la forma del cuello vesical, la movilidad uretral, la incontinencia por tensión y la orina residual después de la micción. La ubicación normal de la base de la vejiga debe ser arriba de la línea pubococcígea (figura 40.8). La presencia de un rectocele también puede inferirse cuando se identifica gas intestinal debajo de la sínfisis púbica. Este examen es estático y no brinda información acerca de otros órganos pélvicos o tejidos suaves del piso pélvico.



+3 Aa	+8 Ba	+8 C
4.5 GH	1.5 PB	8 TVL
+3 Ap	+8 Bp	– –

–3 Aa	–3 Ba	–8 C
2 GH	3 PB	10 TVL
–3 Ap	–3 Bp	–10 D

Figura 40.7. ***A:*** ejemplo de prolapso vaginal completo (eversión) empleando clasificación POPQ. Esto ocurre después de una histerectomía; por tanto, no hay punto D. Los puntos Aa y Ap son máximos distales. Los puntos Ba, C, y Bp están evertidos al máximo. ***B:*** soporte normal sin descenso de la pared vaginal. (Reproducida, con permiso, de: Bump RC *et al*. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. Am J Obstet Gynecol, 1996;175:10.)

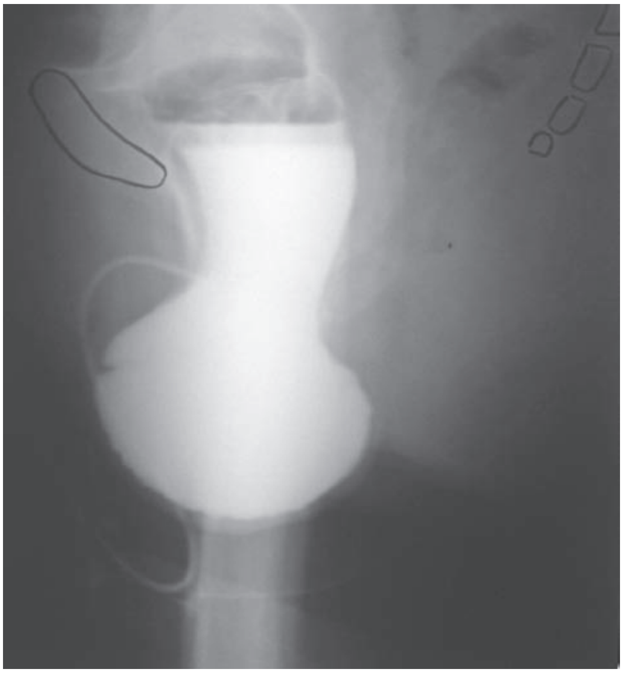


Figura 40.8. Ejemplo de cistocele. Imagen lateral de vejiga llena con contraste que pasa de la línea pubococcígea (línea dibujada de la orilla inferior del pubis al cóccix).

Ecografía

Es una modalidad de imagenología atractiva porque es fácil de realizar, muy poco invasora y evita la exposición a radiación. Las enfermedades ováricas y renales también pueden evaluarse durante la exploración. Hay evidencia de que este recurso es útil para evaluar la hipermovilidad del cuello de la vesícula; sin embargo, la imagenología transvaginal para el prolapso pélvico no proporciona visualización adecuada de los tejidos suaves. La ecografía translabial puede usarse para cuantificar el prolapso, aunque parece mejor para el compartimento anterior y el descenso uterino que para el compartimento posterior.

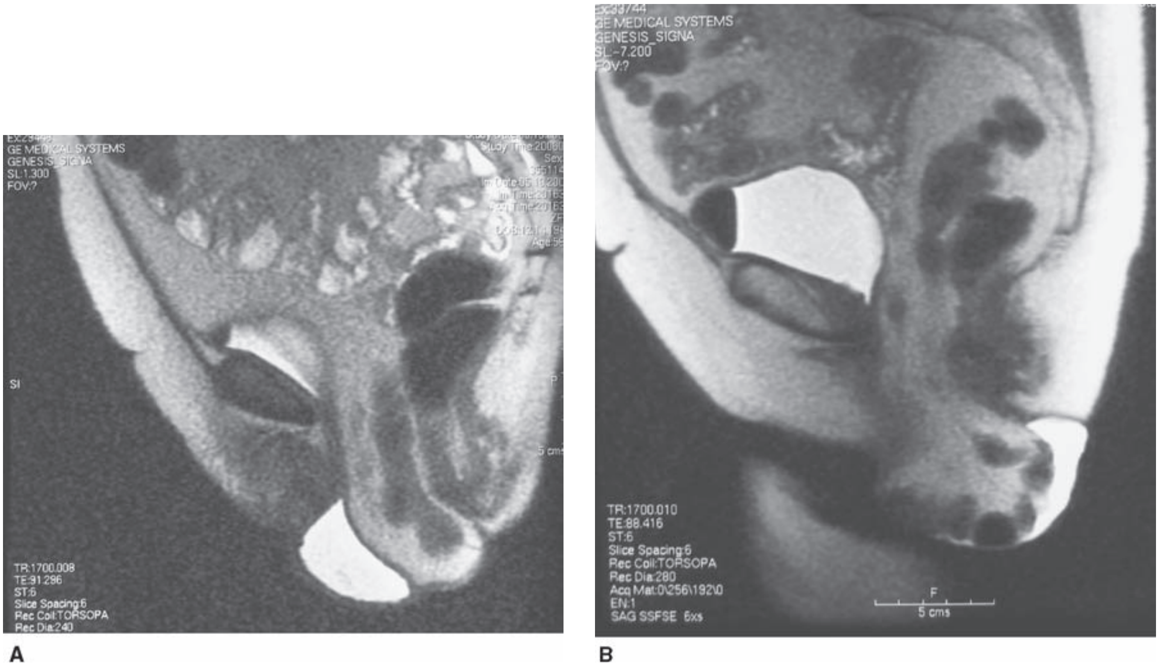
Resonancia magnética nuclear dinámica

En épocas recientes se ha usado la resonancia magnética nuclear (MRI) para evaluar prolapso pélvico. El examen se realiza con rapidez, sin contraste o radiación ionizante, y permite la visualización de tejidos suaves, además de las vías urinarias superiores. Gousse y colaboradores (2000) han mostrado que, en comparación con datos de cirugía, la MRI tiene 100% de sensibilidad, 83% de especificidad y valor predictivo de 97% cuando se evalúan cistoceles. La MRI no requiere sondaje intravesical ni contraste; es rápida e incruenta. Su desventaja es que puede subestimar la extensión del cistocele y el enterocele, porque el examen debe realizarse con la paciente en posición supina, lo que reduce las fuerzas hacia abajo que pueden generarse con la tensión abdominal. Las MRI con la mujer de pie son la última modalidad para obtener un estudio aún más preciso del prolapso. El costo es la principal razón que prohíbe el uso amplio de MRI en la actualidad (figuras 40.9A y B).

Estudio urodinámico en video

Un estudio urodinámico puede realizarse con o sin ayuda de video. Ambos métodos proporcionan información acerca de distensibilidad, capacidad, sensación de llenado, sobreactividad del detrusor y contractilidad de la vejiga. Una ventaja en la realización de la videourodinámica es la posibilidad de observar la posición y la forma del cuello de la vejiga durante el llenado y la tensión. Esto combina cistouretrografía con el estudio urodinámico. La elección del uso de la fluoroscopia debe basarse en el costo, la disponibilidad y la familiaridad con este método.

La importancia de documentar incontinencia urinaria en pacientes con cistoceles grandes aún causa controversia. Se considera que la incontinencia urinaria por estrés oculta es de 22 a 80% entre pacientes con prolapso vaginal en etapa elevada. Por la incontinencia urinaria enmascarada conocida, y la elevada incidencia de incontinencia por tensón *de novo* posquirúrgica, muchos cirujanos de reconstrucción pélvica realizan de rutina una operación antiincontinencia concomitante en todas las reconstrucciones de la vagina anterior, sin importar el estatus de la continencia. Sin embargo, este tema sigue siendo motivo de debate.



▲ **Figura 40.9.** ***A:*** MRI sagital de cistocele y enterocele. El intestino delgado protruye en sentido posterior a la vejiga prolapsada (*blanco*). ***B:*** MRI sagital de un enterocele solo. La vejiga no se prolapsa después de la línea pubococcígea.

Determinar la presencia de sobreactividad de la vejiga es importante en la asesoría prequirúrgica, porque dicho problema puede afectar el resultado de la cirugía. En casi todos los casos (60 a 80%), el tenesmo vesical puede resolverse después de la operación. Sin embargo, algunas pacientes tal vez experimenten cambios en su tenesmo vesical, o empeoren con la colocación de sling, elevación del cuello de la vejiga, o ambos. El estudio urodinámico también puede sugerir obstrucción urinaria con presión de micción elevada, flujo urinario bajo o evidencia radiográfica de torcedura uretral.

Cistouretroscopia

Este examen se realiza para descartar patología concurrente en vejiga y uretra, como carcinoma vesical, divertículo uretral, cálculos o cuerpos extraños (como material de sutura de una cirugía previa). También puede usarse iluminación cistoscópica para diferenciar un enterocele de un cistocele. Se realiza la exploración pélvica con el cistoscopio en la vejiga. La vejiga se transilumina a través de la pared vaginal anterior, de modo que la extensión del prolapso de la vejiga quede demarcada. También puede usarse como un examen urodinámico al lado de la cama, evaluando la sensación de llenado, la orina residual después de la micción y cistometría visual para contracciones vesicales. Con la vejiga llena, puede realizarse una prueba de tensión con maniobra de Valsalva en posición supina, en busca de fuga uretral.

Evaluación de las vías urinarias superiores

Deben obtenerse estudios de imagenología de las vías superiores en pacientes con un cistocele en etapa elevada, porque hay incidencia de 4 a 7% de hidroureteronefrosis moderada entre casos con prolapso vaginal grave. Este riesgo es mayor en mujeres con prolapso, en comparación con prolapso de la bóveda. Pueden usarse ecografía, urografía intravenosa, tomografía computarizada o MRI. Una ventaja de la MRI es su capacidad de evaluar de manera simultánea las vías urinarias superiores, enfermedad ovárica y prolapso de órganos pélvicos al mismo tiempo.

Análisis de laboratorio

Las pacientes deben tener orina estéril antes de someterse a un procedimiento quirúrgico. En preparación para la cirugía, deben obtenerse un hemograma completo, panel metabólico básico, perfil de coagulación y urocultivo.

TRATAMIENTO

Tratamiento no quirúrgico

Cuando la cirugía está contraindicada o debe diferirse, puede darse cierta comodidad a la paciente con un pesario vaginal. Existen, sobre todo, de dos tipos: de anillo y de soporte. El utensilio debe usarse con cuidado. Sin vigilancia cercana del paciente y exploraciones frecuentes, pueden ocurrir ulceraciones y fístulas de la mucosa vaginal. Las complicaciones se pueden reducir al máximo con asignación de tamaño, cuidado, limpieza y reemplazo de estrógenos adecuados. Se ha encontrado que la crema vaginal de estrógenos tiene efectos benéficos en el epitelio vaginal, al mejorar la vascularidad y el contenido de colágeno total de la piel, sobre todo como preparación para corrección quirúrgica.

Otros tratamientos no quirúrgicos son ejercicios del músculo del piso pélvico, además de medidas para mejorar los factores relacionados, como tos crónica, obesidad y estreñimiento. Esto puede ayudar a aliviar síntomas y prevenir el empeoramiento del prolapso, pero el prolapso real por lo general no desaparece de manera espontánea.

Reparaciones quirúrgicas

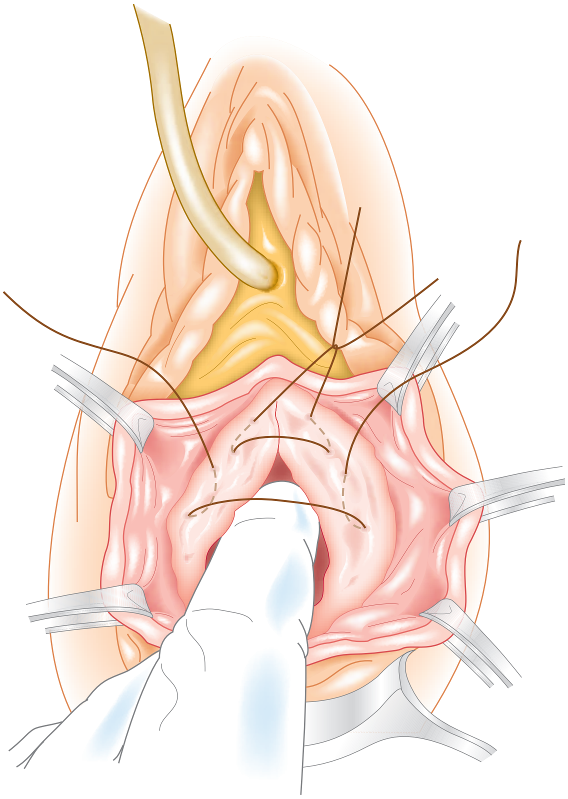
Su propósito es restablecer el soporte anatómico pélvico. Esto en muy pocas veces representa una operación independiente. A menudo, la cirugía incluye la atención a la incontinencia y el prolapso de los demás compartimentos. El resultado final debe restaurar la anatomía y función al restablecer el eje y la profundidad normales de la vagina, mientras se preservan las funciones urinarias, intestinales y sexuales. Como las diversas formas de prolapso de órganos están relacionadas a causa de mecanismos de soporte compartidos, algunos recomiendan que todos los defectos se reparen al mismo tiempo, porque pueden adquirirse debilidades ocultas en otros sitios.

Compartimento anterior

La colporrafia anterior se introdujo en 1914. Es un método transvaginal que reduce la hernia de la vejiga al hacer una plicatura en el tejido redundante, imbricar el detrusor y aproximar el tejido a la línea media (figura 40.10). Los resultados a largo plazo han sido desalentadores. Se han hecho cuantiosas modificaciones a la colporrafia anterior, incluido el uso de materiales sintéticos y de aloinjerto, variaciones en la colocación de las suturas y técnicas de anclaje. En un método se coloca una pieza de malla en el pliegue de la pared vesical imbricada. En otro se coloca la capa prostética sobre las suturas de la plicatura y se anclan en el lugar en sentido lateral al arco tendinoso de la fascia de la pelvis o el obturador de la fascia, en sentido bilateral. Al parecer, estas reparaciones, con soporte de una pieza de biomaterial, son más perdurables que una simple colporrafia anterior.

La reparación vaginal paravaginal es otra técnica con varias modificaciones. Incluye la reaproximación de los anejos vaginales laterales debilitados al arco tendinoso. Se colocan 2 o 3 suturas permanentes interrumpidas a cada lado, entre el arco tendinoso en sentido lateral, y la fascia pubocervical en sentido medial, de la parte posterior del pubis a la espina isquiática.

Los cistoceles también pueden repararse en sentido abdominal mediante la suturación de la fascia endopélvica y el surco vaginal lateral al arco tendinoso con suturas permanentes interrumpidas. Como resultado de varias modificaciones a estas técnicas y la adición de procedimientos de antiincontinencia que se realizan al mismo tiempo, la durabilidad de cada procedimiento es incierta. Sin embargo, muchos cirujanos de reconstrucción pélvica ya reparan defectos del compartimento anterior con material de injerto para dar apoyo a la vejiga, con o sin colporrafia anterior.



▲ **Figura 40.10.** Colporrafia anterior. (Reproducida, con permiso, de: Nichols DH, Clarke-Pearson DL (ed). Gynecologic, Obstetric, and Related Surgery, 2a. ed. St Louis, MO: Mosby, 2000.)

Métodos innovadores más recientes para reparar la pared vaginal anterior anclan un aloinjerto, un xenoinjerto o una malla de polipropileno sin tensión mediante tiras colocadas a través del agujero obturador con un dispositivo especial (Perigee, de American Medical Systems; Anterior Prolift, de Gynecare). Estas técnicas esperan estudios de seguridad y eficacia, pero se usan cada vez con más frecuencia.

▶ Compartimento apical

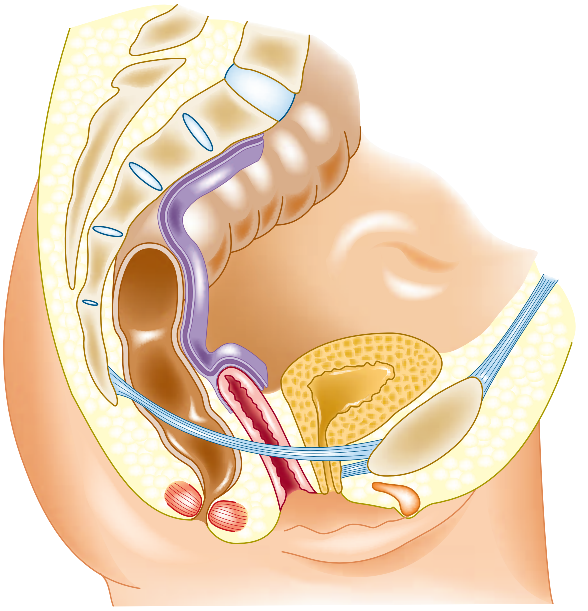
Un enterocele tiene un saco de hernia detrás del epitelio vaginal que carece de soporte musculofascial de la bóveda vaginal. La reparación incluye disección transvaginal del saco peritoneal de la pared vaginal en sentido lateral, la vejiga en sentido anterior, y el recto en sentido posterior. La obliteración y ligadura del saco se realizan mediante uso de suturas en bolsa de tabaco. Debido a la presencia de un enterocele por debilidad del soporte de la bóveda, ésta también debe volverse a suspender.

La suspensión de la bóveda vaginal puede realizarse mediante reunión transvaginal de los ligamentos uterosacros al ápice de la vagina. Se han descrito excelentes resultados anatómicos, pero la lesión ureteral es una posible complicación, con índices de hasta 11%. Por tanto, la cistoscopia con índigo carmín después de tensión intravenosa es esencial.

La bóveda vaginal también puede elevarse al ligamento sacroespinoso que se extiende de la espina isquiática al sacro. La colocación transvaginal de suturas debe hacerse con cuidado, porque el nervio, la arteria y la vena pudendos se ubican en sentido inmediato profundo al ligamento sacroespinoso, y el daño a esas estructuras puede causar morbilidad significativa.

La fijación del ápice vaginal a la fascia o el músculo iliococcígeo es otro método para volver a suspender la bóveda vaginal. Una o dos suturas se colocan en el iliococcígeo, anterior a la espina isquiática. Si la paciente no es activa en el aspecto sexual, esto puede realizarse sin incisión vaginal, colocando una sutura permanente de monofilamento grueso completo a través de la pared vaginal en el músculo, de manera unilateral o bilateral. Un posible beneficio es la ausencia de estructuras críticas en el área. En épocas muy recientes, se ha reportado éxito en el uso de malla de polipropileno para dar soporte a las suspensiones de la bóveda vaginal.

La mayoría de los cirujanos consideran a la sacrocolpopexia abdominal el recurso de referencia para prolapso de la bóveda vaginal. El procedimiento incluye suspensión del ápice vaginal al promontorio sacro, con o sin uso de un puente de injerto. Se ha descrito el uso de materiales autólogos, alogénicos y sintéticos (figura 40.11). Aunque este procedimiento requiere una incisión abdominal y hay riesgo de hemorragia posquirúrgica del promontorio sacro y del íleo, la anatomía resultante conlleva la mayor longevidad y el menor riesgo de disfunción sexual y dispareunia. Al parecer, con el método laparoscópico se tiene tanto éxito como



▲ **Figura 40.11.** Sacrocolpopexia abdominal con el uso de un puente de polipropileno, del promontorio sacro al ápice vaginal. (Reproducida, con permiso, de: Biller DH, Davila GW. Vaginal vault prolapse: Identification and surgical options. Cleve Clin J Med, 2005;72(Suppl 4):S12.)

con unas manos experimentadas. Además, la sacrocolpexia abdominal también tiene la posibilidad de resuspender la vejiga en casos de cistocele concomitante.

Compartimento posterior

Los objetivos de la colporrafia posterior para la reparación del rectocele consisten en hacer una plicatura con las fascias prerrectal y pararrectal en la línea media, estrechar el aspecto posterior del hiato elevador y reparar el cuerpo perineal. La reparación del rectocele sólo está indicada si la paciente es sintomática, porque en algunas mujeres ocurre mayor dispareunia, además del empeoramiento de los síntomas defecatorios. Hay alguna evidencia y diversas opiniones de que los rectoceles asintomáticos deben repararse al mismo tiempo que otros defectos, porque pueden adquirirse nuevos problemas si existe una debilidad. Hasta que haya evidencia convincente de beneficio, la decisión de reparar rectoceles asintomáticos se deja al juicio clínico del cirujano. Hay cierto apoyo clínico para realizar la colporrafia usando malla o fascia para el aumento; sin embargo, no hay recomendaciones definitivas para el procedimiento exacto a utilizar.

CONCLUSIÓN

El tratamiento apropiado del prolapso de órganos pélvicos incluye una evaluación prequirúrgica muy completa, amplio conocimiento de la anatomía del piso pélvico y restauración de la vagina a su posición y eje normales mientras se conservan las funciones fisiológica y sexual normales.

DISFUNCIÓN SEXUAL FEMENINA

INTRODUCCIÓN

La disfunción sexual es una perturbación del desempeño normal de los órganos sexuales que interfiere con la capacidad de un individuo de participar en una actividad sexual satisfactoria. Las disfunciones sexuales se definen y describen en gran medida como disrupciones de partes particulares del ciclo de la respuesta sexual.

El concepto tradicional de respuesta sexual es la progresión ordenada de fases discretas mediante una secuencia (deseo, excitación, orgasmo y resolución). Este modelo lineal, propuesto por Masters y Johnson y más tarde por Kaplan, ha sido desafiado en épocas recientes sobre todo por Basson, que aboga por un modelo circular que destaca las interrelaciones entre los aspectos psicoemotivos de la sexualidad en las mujeres (figura 40.12). En este modelo, el deseo sexual innato puede tener un rol variable en la respuesta sexual de cada mujer, e influir en sus incentivos sexuales, receptividad y respuesta al estímulo. Hay controversia continua en relación con la exactitud de estos modelos que compiten entre sí, aunque están surgiendo datos de que con más frecuencia las mujeres con disfunción sexual respaldan el modelo circular de Basson. Esto es parsimonioso porque mujeres que tienen dificultades con el sexo, o reducido interés en ello, pueden tener motivación primaria para participar en relaciones sexuales por razones emocionales o psicosociales.

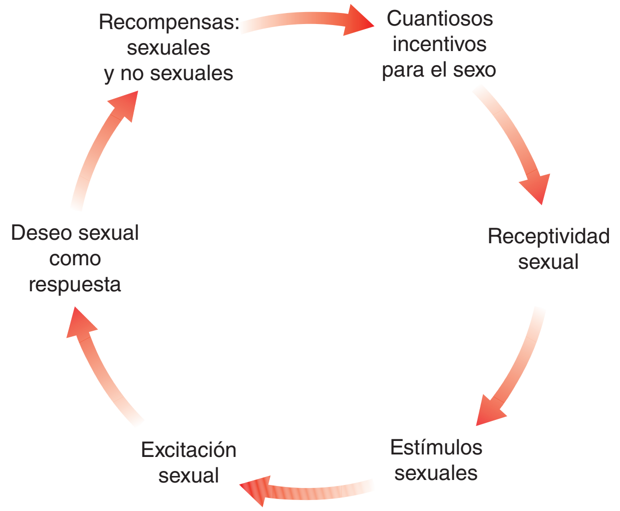

Recompensas: sexuales y no sexuales
Cuantiosos incentivos para el sexo
Receptividad sexual
Estímulos sexuales
Excitación sexual
Deseo sexual como respuesta

Figura 40.12. Círculo de la respuesta sexual femenina de Basson. (Adaptada de: Basson R, *et al*. Summary of the recommendations on sexual dysfunction in women. J Sex Med, 2004;1(1):24–34.)

Los trastornos de la función sexual femenina se presentan en el cuadro 40.1. Muchas definiciones existentes de disfunción sexual femenina se basan en evidencia empírica escasa, aunque la tensión relacionada con la situación es un componente importante de las definiciones más modernas. Por tradición, los trastornos del deseo sexual se habían diagnosticado en el entorno de pensamientos y fantasías sexuales poco frecuentes. Sin embargo, los pensamientos sexuales son poco frecuentes en muchas mujeres sin evidente insatisfacción sexual, y la frecuencia de las fantasías y los pensamientos sexuales ha mostrado poca correlación con la satisfacción sexual en mujeres. La mayoría de las definiciones contemporáneas incorporan la ausencia de deseo receptivo; es decir, interés en el sexo a partir del comienzo de un encuentro sexual iniciado por la pareja. Los trastornos de la excitación pueden subdividirse en subjetivos, genitales y combinados. Se debe tomar en cuenta que el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Volume IV Text Revision (DSM-IV-TR) se concentra de manera específica en la lubricación, en su definición de trastorno de la excitación sexual; por su parte, las definiciones de la American Urological Association (AUA) distinguen entre respuestas de excitación subjetivas y genitales. No hay puntuaciones de corte (objetivas o subjetivas) para establecer el diagnóstico de trastorno de la excitación y, por tanto, el diagnóstico se basa tan sólo en el reporte de la paciente de trastornos de la excitación subjetivos y genitales. En el momento de escribir esto, hay

Cuadro 40.1. Definiciones de disfunción sexual.

Definición de la APA[a]	Definición de la AUA[b]
Trastorno de deseo sexual hipoactivo. Deficiencia o ausencia persistente o recurrente de fantasías sexuales y deseo de actividad sexual. El médico hace el juicio de deficiencia, tomando en cuenta factores que afectan el funcionamiento sexual.	Trastorno del deseo o el interés sexual. Sentimientos ausentes o disminuidos de interés o deseo sexual, pensamientos o fantasías sexuales ausentes, y falta de deseo como respuesta. Las motivaciones para tratar de encontrar excitación sexual son escasas o ausentes. La falta de interés va más allá de la reducción normal con el aumento de la edad y la duración de la relación. Trastorno de excitación combinado. Sentimientos ausentes o muy reducidos de excitación sexual (estimulación y placer sexual) de cualquier tipo de estímulo, y excitación sexual genital ausente o alterada (tumefacción y lubricación vulvar). Trastorno de excitación subjetivo. Sentimientos ausentes o muy reducidos de excitación sexual (estimulación y placer sexual) de cualquier tipo de estímulo. Aún se presentan lubricación vaginal y otros signos de respuesta física.
Trastorno de la excitación sexual femenina. Incapacidad persistente o recurrente para alcanzar, o mantener hasta la terminación, la lubricación adecuada, y la respuesta de tumefacción por excitación sexual.	Trastorno de la excitación genital. Excitación sexual genital ausente o alterada (tumefacción vulvar o lubricación vaginal mínimas de cualquier tipo de estimulación sexual, y sensaciones reducidas cuando se acarician los órganos genitales). Aún ocurre excitación sexual subjetiva a partir de estímulos sexuales no genitales (p. ej., erotismo, estimulación de las mamas, besos).
Trastorno orgásmico femenino. Demora o ausencia persistente o recurrente del orgasmo después de una fase de excitación sexual normal.	Trastorno orgásmico. Falta de orgasmo, intensidad muy reducida de sensaciones orgásmicas, o demora marcada del orgasmo a partir de cualquier tipo de estimulación, a pesar de una excitación sexual elevada reportada por la propia mujer.
Dispareunia. Dolor genital recurrente o persistente relacionado con las relaciones sexuales.	Dispareunia. Dolor persistente o recurrente con intento de entrada vaginal, o entrada completa, relaciones vaginales, o ambas.
Vaginismo. Espasmo involuntario recurrente o persistente de la musculatura del tercio externo de la vagina que interfiere con las relaciones sexuales.	Vaginismo. Dificultades persistentes para permitir la entrada vaginal de un pene, un dedo o cualquier objeto, a pesar del deseo expreso de la mujer de hacerlo. Anormalidades estructurales o físicas de otro tipo deben descartarse o atenderse. Trastorno de aversión sexual. Ansiedad extrema o disgusto por la anticipación o el intento de tener cualquier actividad sexual. Trastorno de la excitación sexual persistente. Excitación genital espontánea, intrusiva y no deseada (hormigueo, pulsaciones) en ausencia de interés o deseo sexual. Cualquier conciencia de excitación subjetiva suele ser poco placentera, aunque no de manera invariable.

[a] Datos tomados de American Psychiatric Association (APA) Diagnostic and Statistical Manual Mental Disorders Vol IV. Text revisión (DSM-IV-TR).
[b] Datos tomados de 2003 Second International Consultation on Sexual Medicine sponsored by the American Urological Association (AUA).

controversia acerca de la existencia de diferencias entre deseo sexual y trastornos de la excitación sexual en el esperado DSM-V. En la actualidad, hay tendencia a combinar estos trastornos en un diagnóstico unificador que incorpore ambos y sea consistente con el modelo de Basson.

Para el diagnóstico de un trastorno orgásmico, de acuerdo con las directrices de la American Psychiatric Association (APA) y la AUA, es necesario que haya ocurrido una forma aceptable y preferida de estimulación sexual y que el orgasmo no se haya presentado. Una proporción sustancial de la población femenina no alcanza el clímax durante el coito y esa ausencia no debe diagnosticarse como disfunción sexual, a menos que represente un cambio perturbador en relación con el estado anterior de la mujer.

FISIOLOGÍA

La base del deseo y la excitación percibida en las mujeres se comprende de manera deficiente, pero incluye interacciones complejas entre el sistema nervioso central, las hormonas sexuales y los factores psicoemocionales. El ciclo de la respuesta sexual incorpora además cuantiosos cambios a través del cuerpo. Para fines de brevedad en este capítulo, el enfoque se hace en las respuestas genitales.

La respuesta a la excitación genital en mujeres está mediada en gran parte por la actividad del sistema nervioso parasimpático y simpático, además del endotelio vascular. Estos sistemas liberan óxido nítrico y polipéptido vasointestinal como mensajeros que promueven la vasodilatación, que a su vez lleva a vasocongestión genital. En el clítoris, esto causa su erección con el llenado de los cuerpos corporales. En la vagina, aumenta la presión oncótica que lleva a la producción de un líquido trasudado que se expresa a través del epitelio vaginal, produciendo lubricación. Es importante notar que no hay evidencia de un componente glandular para la lubricación de la vagina; la humedad se deriva por completo de este trasudado.

Las respuestas vasocongestivas genitales ocurren en mujeres segundos después de la estimulación erótica. Lo interesante es que la respuesta de excitación genital es, al parecer, automática con la estimulación sexual. Por cierto, se ha encontrado a partir de muchos estudios que las mujeres pueden mostrar una respuesta de excitación a estímulos que no son de interés subjetivo. Por ejemplo, las mujeres a menudo muestran una respuesta de excitación genital (aumento en la circulación sanguínea) como respuesta a la visualización de videos eróticos, sin importar el tema, la orientación sexual y el interés personal en las actividades sexuales descritas. Las respuestas de excitación genital también pueden ocurrir por descripciones de actividades no preferidas, como una amenaza. La razón para esta "preparación" autónoma de la respuesta genital es poco clara, pero puede ser un mecanismo evolutivo protector para asegurar la adecuada lubricación genital para una posible actividad sexual.

El efecto de las concentraciones de estrógeno en la función sexual es complejo. Aunque las concentraciones bajas de estrógeno y la atrofia vaginal están relacionadas con medidas reducidas de congestión vaginal cuando la mujer no está recibiendo estimulación sexual, el porcentaje de aumento en la congestión como respuesta a un estímulo erótico es similar a las concentraciones elevada y altas de estrógeno (en mujeres pre y posmenopáusicas). De manera similar, los cambios en el volumen de la pared vaginal y el clítoris, y del volumen relativo de sangre regional como respuesta a la estimulación sexual son similares antes y después de la menopausia. La deficiencia de estrógeno no siempre evita la lubricación adecuada, siempre y cuando esa estimulación sea suficiente. Es importante tomar en cuenta que las mujeres posmenopáusicas, por lo general, tienen menos lubricación y, por tanto, su necesidad de estimulación adecuada para prevenir el coito doloroso suele ser más evidente.

Evidencia indirecta sugiere que la testosterona y la dopamina participan en la modulación de la respuesta sexual, porque la suplementación con testosterona o el tratamiento con un agonista dopaminérgico pueden aumentar la respuesta sexual. Sin embargo, en estudios en poblaciones grandes no se han encontrado las correlaciones positivas esperadas entre función sexual y concentraciones de referencia de testosterona en suero. Una explicación posible es que las concentraciones en suero no reflejan la producción intracelular de testosterona de precursores suprarrenales y ováricos.

Cuantiosos factores psicosociales se han relacionado con estimulación subjetiva reducida. Entre éstos se incluyen distracciones de otras tensiones, expectativa de una experiencia negativa (como resultado de dispareunia, disfunción sexual de la pareja o experiencias negativas en el pasado), ansiedad sexual, fatiga y depresión. También se han relacionado medicamentos, como los inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina y los anticonceptivos orales, con la menor excitación sexual. Los anticonceptivos orales aumentan las concentraciones de globulina fijada a hormonas sexuales, lo que a su vez reduce las concentraciones de testosterona libre. Se ha planteado la hipótesis de que algunas mujeres son muy sensibles a estos efectos y pueden mostrar síntomas, mientras que otras no.

Con base en datos de encuestas, varios factores se han vinculado de cerca con la satisfacción y el deseo sexual de las mujeres. Entre ellos se incluyen pasado estable y salud mental actual, bienestar emocional e imagen propia positivos, experiencias sexuales pasadas gratificantes, sentimientos positivos hacia la pareja y expectativas positivas en la relación. Ciertas enfermedades, como esclerosis múltiple, insuficiencia renal y menopausia prematura inducida por quimioterapia, también están relacionadas con alta incidencia de disfunción sexual. En mujeres, a diferencia de los hombres, las enfermedades vasculares relacionadas con la edad (diabetes, síndrome metabólico, aterosclerosis) no se han correlacionado de manera clara con insatisfacción y problemas sexuales.

EVALUACIÓN

La obtención detallada de antecedentes es la principal herramienta para la evaluación y el diagnóstico de disfunción sexual y se logra mejor contando con ambos integrantes de la pareja. Aspectos importantes de los antecedentes son la calidad de la relación de la pareja, la salud mental y emocional de la mujer, la calidad de las experiencias sexuales pasadas, las preocupaciones específicas relacionadas con la actividad sexual (como estimulación no genital insuficiente y genital no penetrativa), y las ideas y emociones de la mujer durante la actividad sexual. Una descripción de un encuentro sexual reciente puede ser instructiva, porque revela detalles que no se perciben de manera inmediata en los antecedentes.

La exploración física, incluida la pélvica, es parte del cuidado de rutina. Es de utilidad primaria en casos de dispareunia, para descartar trastornos superficiales (candidosis, vestibulitis) y pélvicos (leiomiomas uterinos, patología ovárica) que pueden relacionarse con dolor durante la actividad sexual. En el cuadro 40.2 se detallan características de disfunción sexual que pueden ser relevantes y que es necesario evaluar durante la exploración.

La posibilidad de que los análisis de laboratorio identifiquen causas de disfunción sexual es baja. Por ejemplo, la deficiencia de estrógeno puede detectarse con sólo los antecedentes y la exploración física. Además, no se ha encontrado que la testosterona en suero se correlacione con la función sexual. La medición de estas hormonas es necesaria, por supuesto, si se contempla algún tipo de suplementación.

Cuadro 40.2. Datos de la exploración física que podrían ser relevantes en relación con la disfunción sexual.

Órganos genitales externos	Escasez de vello púbico, que sugiere concentraciones bajas de andrógenos suprarrenales. Trastornos de la piel vulvar (como liquen escleroso). Cuarteaduras o fisuras en los pliegues interlabiales, que sugieren candidiasis. Anormalidades labiales que pueden causar vergüenza.
Orificio vaginal	Atrofia vulvar. Liquen escleroso. División del frenillo posterior de los labios de la vulva. Anormalidades del himen. Adhesiones labiales. Inflamación de las glándulas vestibulares. Vestibulitis. Prolapso de órganos pélvicos. Secreción vaginal anormal.
Internos	Hipertonicidad de los músculos pélvicos. Presencia de "puntos de activación" dolorosos a la palpación de los músculos elevadores del ano. Retroversión fija del útero. Dolor a la palpación del fondo del saco vaginal en la exploración bimanual que causa dispareunia. Endometriosis. Leiomioma uterino. Quistes ováricos.

La medición de la prolactina o la tirotropina es necesaria si otros síntomas o signos sugieren la presencia de concentraciones anormales.

TRATAMIENTO

El manejo de la disfunción sexual en mujeres está guiado por los antecedentes. Los datos de ensayos aleatorizados que apoyan el uso de cualquier intervención particular están limitados.

▶ Psicológico

La terapia cognitiva conductual se concentra en la identificación y modificación de los factores que contribuyen a la disfunción sexual, como ideas inadaptadas, expectativas no razonables, comportamientos que reducen el interés o la confianza de la pareja, estimulación erótica insuficiente y estimulación física no genital insuficiente. Se sugieren estrategias para mejorar la cercanía emocional y la comunicación con la pareja, y para mejorar la estimulación erótica. El tratamiento sexual para parejas se concentra en temas similares, pero también incluye técnicas de enfoque sensatas, que consisten al principio en contacto físico no sexual, con progresión gradual a contacto sexual. Se estimula a las parejas para que se toquen entre sí de manera alternada y proporcionen retroalimentación acerca de los contactos que causan placer. Estas técnicas pueden ayudar a reducir la presión por el desempeño en situaciones donde un método "orientado a objetivos" hacia la actividad sexual distrae del disfrute sexual. También debe dirigirse la atención a las situaciones que causan tensión en la vida y en la relaciones, además de factores que podrían influir en el disfrute sexual de la mujer.

▶ Farmacológico

Aparte del tratamiento con estrógenos para la dispareunia relacionada con atrofia genitourinaria, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) no ha aprobado medicamentos para el tratamiento de la disfunción sexual en mujeres. Sin embargo, se ha aprobado un parche de testosterona para el manejo del trastorno de deseo sexual hipoactivo en varios países de Europa. En Estados Unidos, se ha reportado el uso sin permiso de varios fármacos, aunque los datos acerca de su eficacia son escasos.

▶ No hormonal

El efecto del óxido nítrico en la vasodilatación neurogénica sugiere que los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5I, que suelen usarse por lo general para la disfunción eréctil en hombres) pueden aminorar el trastorno de excitación genital. En un ensayo pequeño, de laboratorio, aleatorizado, una sola dosis de 50 mg de sildenafilo aumentó la excitación subjetiva, las sensaciones genitales y la facilidad para el orgasmo en algunas mujeres con trastorno de excitación genital. El beneficio sólo se observó en quienes tenían reducción marcada en la respuesta vasocongestiva a la estimulación erótica visual subjetiva. También se ha encontrado que el sildenafilo mejora la respuesta orgásmica en mujeres con disfunción sexual relacionada con los inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina (SSRI). Sin embargo, en estudios a más grande escala en mujeres con disfunción sexual no se han mostrado mejorías significativas en la satisfacción sexual entre las tratadas con PDE5I. Es lógico especular que PDE5I puede ser útil en mujeres con un trastorno físico que tienda a retardar la respuesta genital, sin componente subjetivo para la perturbación de la excitación, o con componente limitado; sin embargo, la evidencia para apoyar esta hipótesis suele ser escasa. Se necesitan futuros estudios para determinar el potencial de PDE5I en este subconjunto de pacientes.

La prevalencia de trastornos sexuales relacionados con el uso de antidepresivos en mujeres se estima en 22 a 58%, con índices más elevados reportados para SSRI selectiva e índices más bajos reportados para bupropión. En un metaanálisis reciente de estrategias para aminorar la disfunción relacionada con antidepresivos, no se recomendó ningún fármaco en particular, aunque se observaron las posibles ventajas de agregar bupropión.

La flibanserina es un fármaco de acción central que actúa como agente con acciones complejas (agonistas y antagonistas) sobre los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos. Se ha reportado eficacia de la flibanserina en el tratamiento de trastornos sexuales de deseo hipoactivo en mujeres, con base en una serie de ensayos clínicos de fase III en pacientes femeninas. La FDA no otorgó la aprobación para la flibanserina, y su estado actual como posible tratamiento de problemas sexuales en mujeres es poco claro.

Hormonal

El tratamiento androgénico suprafisiológico se ha prescrito para la disfunción sexual desde 1930. En épocas más recientes, la testosterona a dosis más bajas se ha estudiado en ensayos aleatorizados. Los resultados de cuatro de estos ensayos con testosterona en mujeres han mostrado, en general, aumento en los episodios sexuales satisfactorios, en el deseo y la respuesta sexual. Limitaciones importantes de estos estudios son su brevedad (que es de particular importancia, dado el uso esperado a largo plazo del fármaco) y que sus resultados sólo son generalizables para mujeres en quienes se indujo la menopausia de manera quirúrgica y que también reciben tratamiento con estrógenos. En algunas mujeres que han experimentado menopausia natural, los ovarios siguen siendo una fuente importante de andrógenos y, por tanto, los efectos de la suplementación con andrógenos pueden diferir de los encontrados en mujeres a quienes se les extirparon los ovarios.

Hay preocupaciones continuas sobre la salud acerca de la suplementación a largo plazo con andrógenos o estrógenos. Hay escasos datos de seguridad y eficacia de suplementación con testosterona para mujeres con deficiencia de estrógenos. Una preocupación importante con el uso de andrógenos a largo plazo es un posible aumento en la resistencia a la insulina, que podría predisponer a la paciente al síndrome metabólico o exacerbarlo si ya está presente. Esto es en adición a las preocupaciones relacionadas con los efectos secundarios cosméticos que incluyen hirsutismo y acné.

La función del estrógeno sistémico en el aumento del deseo y la excitación subjetiva sigue siendo poco claro. En el ensayo Women's Health Initiative, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos con estrógeno y placebo en la satisfacción reportada después de actividad sexual. Sin embargo, la disfunción sexual no fue un enfoque primario del ensayo, y la herramienta de evaluación fue inadecuada.

RECOMENDACIONES Y CONCLUSIONES

Las guías de recomendación para evaluar y tratar la disfunción sexual en mujeres abogan por atender la salud mental y física. La atención cuidadosa también debe dirigirse a los problemas psicológicos personales e interpersonales. El tratamiento local con estrógenos se recomienda para dispareunia relacionada con atrofia vulvar que lleva a menor motivación sexual. El manejo con testosterona y PDE5I sigue en investigación y sólo deben prescribirlo médicos con experiencia en disfunción sexual femenina.

Es necesaria una mejor comprensión de los factores endógenos y ambientales que median el deseo y la excitación sexuales. También se necesitan ensayos clínicos aleatorizados para evaluar los efectos de los tratamientos psicológicos y farmacológicos solos y en combinación. Los riesgos y beneficios a largo plazo del tratamiento con testosterona requieren mayores estudios. La búsqueda de un tratamiento médico no hormonal para la disfunción sexual femenina continúa, aunque retrocesos recientes pueden llevar a la pérdida de interés en esta línea de cuestionamiento.

BIBLIOGRAFÍA

Introducción

Bump RC, Norton PA: Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25:723.

Popovic JR, Kozac LJ: National hospital discharge survey: Annual summary, 1998. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 2000; 13(148):1-194.

Anatomía

Barber MD *et al.*: Innervation of the female levator ani muscles. Am J Obstet Gynecol 2002; 187:64.

Bremer RE *et al.*: Innervation of the levator ani and coccygeus muscles of the female rat. Anat Rec 2003; 275:1031.

DeLancey JOL: Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1992; 166:17.

Farrell SA *et al.*: Histologic examination of "fascia" used in colporrhaphy. Obstet Gynecol 2001; 98(5):794.

Percy JP *et al.*: Electrophysiological study of motor nerve supply of pelvic floor. Lancet 1981; 1:16.

Vanderhorst VG, Holstege G: Organization of lumbosacral motoneuronal cell groups innervating hindlimb, pelvic floor, and axial muscles in the cat. J Comp Neurol 1997; 382:46.

Fisiopatología

Bump RC, Norton PA: Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25:723.

Mant J et al: Epidemiology of genital prolapse: Observations from the Oxford Family Planning Association study. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104:579.

Clasificación

Baden WF, Walker TA: Genesis of the vaginal profile: A correlated classification of vaginal relaxation. Clin Obstet Gynecol 1972; 15:1048.

Bump RC *et al.*: The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:10.

Hall AF *et al.*: Inter- and intra-observer reliability of the proposed International Continence Society, Society of Gynecologic Surgeons, and American Urogynecologic Society pelvic organ prolapse classification system. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:1467.

Diagnóstico

Romanzi LJ *et al.*: The effect of genital prolapse on voiding. J Urol 1999; 161(2):581.

Theofrastous JP, Swift SE: The clinical evaluation of pelvic floor dysfunction. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25:783.

Evaluación

Barbaric ZL *et al.*: Magnetic resonance imaging of the perineum and pelvic floor. Top Magn Reson Imaging 2001; 12(2):83.

Beverly CM *et al.*: Prevalence of hydronephrosis in patients undergoing surgery for pelvic organ prolapse. Obstet Gynecol 1997; 90:37.

Comiter CV *et al.*: Grading pelvic prolapse and pelvic floor relaxation using dynamic magnetic resonance imaging. Urology 1999; 54(3):454.

Dietz HP *et al.*: Ultrasound in the quantification of female pelvic organ prolapse. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18(5):511.

Gallentine ML, Cespedes RD: Occult stress urinary incontinence and the effect of vaginal vault prolapse on abdominal leak point pressures. Urology 2001; 57(1):40.

Gousse AE *et al.*: Dynamic half Fourier acquisition, single shot turbo spin-echo magnetic resonance imaging for evaluating the female pelvis. J Urol 2000; 164(5):1606.

Kelvin FM *et al.*: Female pelvic organ pro-lapse: A comparison of triphasic dynamic MR imaging and triphasic fluoroscopic cystocolpoproctography. Am J Roentgenol 2000; 174(1):81.

Vandbeckevoort D *et al.*: Comparative study of colpocystodefography and dynamic fast MR imaging. J Magn Reson Imaging 1999; 9:373.

Vasavada SP *et al.*: Cystoscopic light test to aid in the differentiation of high-grade pelvic organ prolapse. Urology 1999; 54(4):1085.

Tratamiento

Biller DH, Davila GW: Vaginal vault prolapse: Identification and surgical options. Cleve Clin J Med 2005; 72(Suppl 4):S12.

Goldberg RP *et al.* Protective effect of suburethral slings on postoperative cystocele recurrence after reconstructive pelvic operation. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:1307.

Kelly HA, Dumm WM: Urinary incontinence in women without manifest injury to the bladder. Surg Gynecol Obstet 1914; 18:444.

Kobashi KC, Leach GE: Pelvic prolapse. J Urol 2000; 164:1879.

Rutman MP *et al.*: Repair of vaginal vault prolapse and pelvic floor relaxation using polypropylene mesh. Neurourol Urodyn 2005; 24(7):654.

Shull BL *et al.*: A transvaginal approach to repair of apical and other associated sites of pelvic organ prolapse with uterosacral ligaments. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:1365.

Weber AM *et al.*: Anterior colporrhaphy: A randomized trial of three surgical techniques. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:1299.

Disfunción sexual

Avis NE *et al.*: Correlates of sexual function among multi-ethnic middle-aged women: Results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Menopause 2005; 12:385.

Bancroft J *et al.*: Distress about sex: A national survey of women in heterosexual relationships. Arch Sex Behav 2003; 32:193.

Basson R *et al.*: Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered: advocating expansion and revision. J Psychosom Obstet Gynaecol 2003; 24:221.

Fisiología

Braunstein G *et al.*: Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: A randomized, placebo-controlled trial. Arch Intern Med 2005; 165:1582.

Buster JE *et al.*: Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: A randomized trial. Obstet Gynecol 2005; 105:944.

Clayton AH *et al.*: Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. J Clin Psychiatry 2002; 63:357.

Davis SR *et al.*: Circulating androgen levels in self-reported sexual function in women. JAMA 2005; 294:91.

Davis SR *et al.*: The efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: A randomized, placebo controlled-trial. Menopause 2006; 13(3):387.

Dennerstein L, Lehert P: Modeling mid-aged women's sexual functioning: A prospective, population-based study. J Sex Marital Ther 2005; 30:173.

Ganz PA *et al.*: Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: A follow-up study. J Natl Cancer Inst 2002; 94:39.

Labrie F *et al.*: Is dehydroepiandrosterone a hormone? J Endocrinol 2005; 187:169.

Laumann EO *et al.*: Sexual problems among women and men aged 40-80 y: Prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. Int J Impot Res 2005; 17:39.

Maravilla KR *et al.*: Dynamic MR imaging of the sexual arousal response in women. J Sex Marital Ther 2003; 29(Suppl 1):71.

Palmer BF: Sexual dysfunction in men and women with chronic kidney disease and end-stage kidney disease. Adv Ren Replace Ther 2003; 10:48.

Panzer C *et al.*: Impact of oral contraceptives on sex hormone-binding globulin and androgen levels: A retrospective study in women with sexual dysfunction. J Sex Med 2006; 3:104.

Sanders SA *et al.*: A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. Contraception 2001; 64:51.

Santoro A *et al.*: Correlates of circulating androgens in mid-life women: The Study of Women's Health Across the Nation. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:4836.

Segraves RT *et al.*: Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. J Clin Psychopharmacol 2004; 24:3390.

Simon J *et al.*: Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:5226.

van Lunsen RHW, Laan E: Genital vascular responsiveness in sexual feelings in midlife women: Psychophysiologic, brain, and genital imaging studies. Menopause 2004; 11:741.

Evaluación

Davis SR *et al.*: Circulating androgen levels in self-reported sexual function in women. JAMA 2005; 294:91.

Santoro A *et al.*: Correlates of circulating androgens in mid-life women: The Study of Women's Health Across the Nation. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:4836.

Tratamiento

Basson R *et al.*: Efficacy and safety of sildenafil citrate in women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal. J Womens Health Gend Based Med 2002; 11:367.

Basson R, Brotto LA: Sexual psychophysiology and effects of sildenafil citrate in oestrogenised women with acquired genital arousal disorder and impaired orgasm: A randomised controlled trial. BJOG 2003; 110:1014.

Braunstein G *et al.*: Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: A randomized, placebo-controlled trial. Arch Intern Med 2005; 165:1582.

Buster JE *et al.*: Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: A randomized trial. Obstet Gynecol 2005; 105:944.

Davis SR *et al.*: The efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: A randomized, placebo controlled-trial. Menopause 2006; 13(3):387.

Hays J *et al.*: Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. N Engl J Med 2003; 348:1839.

Labrie F *et al.*: Is dehydroepiandrosterone a hormone? J Endocrinol 2005; 187:169.

Nurnberg HG *et al.*: Sildenafil treatment of women with antidepressant-associated sexual dysfunction: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 300:395.

Simon J *et al.*: Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:5226.

Stahl SM *et al.*: Multifunctional pharmacology of flibanserin: Possible mechanism of therapeutic action in hypoactive sexual desire disorder. J Sex Med 2011; 8:15.

Taylor MJ *et al.*: Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: Systematic review of randomised controlled trials. J Affect Disord 2005; 88:241.

Trudel G *et al.*: The effect of a cognitive-behavioral group treatment program on hypoactive sexual desire in women. Sex Relat Ther 2001; 16:145.

Trastornos del pene y la uretra masculina

41

Jack W. McAninch, MD, FACS, FRCS(E)(Hon)

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL PENE

APENIA

La ausencia congénita del pene (apenia) es demasiado rara. En este trastorno la uretra suele abrirse en el perineo o dentro del recto.

A los pacientes con apenia debe considerárseles para su asignación al género femenino. Debe pensarse también en la castración y la vaginoplastia, junto a tratamiento con estrógenos a medida que el niño se desarrolla.

MEGALOPENE

El pene se agranda con rapidez en la infancia, en niños con anomalías que aumentan la producción de testosterona, como tumores de células intersticiales, hiperplasia o tumores de la corteza suprarrenal. El tratamiento se hace mediante la corrección del problema endocrino.

MICROPENE

Es una anomalía más común y se ha atribuido a deficiencia de testosterona que produce crecimiento deficiente de órganos que son destino de esta hormona. Un pene más pequeño que dos desviaciones estándar de la norma se considera micropene (consúltese el cuadro 41.1). Los testículos son pequeños y con frecuencia no descienden. Otros órganos, incluido el escroto, pueden verse afectados. Evidencia temprana sugiere que la capacidad del hipotálamo para secretar luliberina es menor. Al parecer, el eje hipofisario–gonadal está intacto, porque los órganos responden a la testosterona, aunque tal proceso puede ser lento en ocasiones. En estudios se ha mostrado que la aplicación tópica de crema con 5% de testosterona causa mayor crecimiento peneano, pero este efecto se debe a la absorción de la hormona, que estimula de manera sistémica el crecimiento genital. A pacientes con micropene se les debe evaluar con cuidado en busca de otras anomalías endocrinas y del sistema nervioso central. Crecimiento óseo retardado, anosmia, dificultades para el aprendizaje y deficiencias de vasopresina (hormona del crecimiento) y tirotropina se han relacionado con micropene. Además, la posibilidad de problemas intersexuales debe investigarse con todo cuidado antes de iniciar el tratamiento.

El método para tratar el micropene ha sufrido cambios graduales en años recientes, pero el reemplazo androgénico es el requisito básico. El objetivo es proporcionar la testosterona suficiente para estimular el crecimiento peneano sin alterar el crecimiento y cierre de la epífisis. Se ha recomendado un régimen de 25 mg orales cada tres semanas por un máximo de cuatro dosis. El crecimiento peneano se evalúa mediante la medición de la longitud del pene extendido (pubis a glande) antes y después del tratamiento. Éste debe iniciarse al año de edad y orientarse a mantener el crecimiento genital de manera acorde con el del cuerpo. Tal vez se requieran cursos repetidos de tratamiento si el tamaño del pene cae por debajo del crecimiento del niño. En el caso de testículos no descendidos, debe hacerse la orquidopexia antes de que el niño cumpla dos años de edad. En el futuro, el tratamiento con luliberina podría corregir el micropene además de causar descenso de los testículos; pero en la actualidad dicha sustancia no se ha aprobado para este uso.

TAMAÑO PENEANO ADULTO

En años recientes, los procedimientos de aumento y mejoría peneana se han hecho con mayor frecuencia, aunque no está documentada la validación de éxito. Se han usado la liberación del ligamento suspensorio con avance de almohadilla de grasa púbica, inyecciones de grasa e injertos de grasa dérmica en intentos por mejorar el tamaño peneano. Muchos consideran que no se ha probado que estos procedimientos sean seguros o eficaces en hombres normales. Wessells y colaboradores (1996) evaluaron el tamaño peneano en estado flácido y erecto en varones adultos normales y encontraron una muy buena correlación entre la longitud estirada y erecta ($R^2 = 0.793$; cuadro 41.2). Esta información puede proporcionar una guía para médicos cuyos pacientes están preocupados por las dimensiones de su pene.

Cuadro 41.1. Tamaño del pene no estirado y de los testículos, de la infancia a la edad adulta.

Edad (años)	Longitud del pene (cm ± SD)	Diámetro de los testículos (cm ± SD)
0.2 a 2	2.7 ± 0.5	1.4 ± 0.4
2.1 a 4	3.3 ± 0.4	1.2 ± 0.4
4.1 a 6	3.9 ± 0.9	1.5 ± 0.6
6.1 a 8	4.2 ± 0.8	1.8 ± 0.3
8.1 a 10	4.9 ± 1	2 ± 0.5
10.1 a 12	5.2 ± 1.3	2.7 ± 0.7
12.1 a 14	6.2 ± 2	3.4 ± 0.8
14.1 a 16	8.6 ± 2.4	4.1 ± 1
16.1 a 18	9.9 ± 1.7	5 ± 0.5
18.1 a 20	11 ± 1.1	5 ± 0.3
20.1 a 25	12.4 ± 1.6	5.2 ± 0.6

Fuente: reproducido, con permiso, de: Winter JSD, Faiman C. Pituitary-gonadal relations in male children and adolescents. Pediatr Res, 1972;6:126.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LA URETRA

DUPLICACIÓN DE LA URETRA

La duplicación de la uretra es rara. Las estructuras pueden ser completas o incompletas. Se recomienda la resección de todas, excepto una uretra completa.

ESTENOSIS URETRAL

La estenosis uretral congénita es poco común en lactantes varones. La fosa navicular y la uretra membranosa son los dos sitios más comunes. Estenosis considerables pueden causar daño e hidronefrosis (consúltese el capítulo 11), con síntomas de obstrucción (polaquiuria y tenesmo vesical) o infección urinaria. La obtención cuidadosa de antecedentes y la exploración física están indicadas en sujetos con estas quejas. La urografía intravenosa y la uretrografía miccional a menudo definen la lesión y el tamaño de la obstrucción. La uretrografía retrógrada (figura 41.1) también puede ser útil. La cistoscopia y uretroscopia deben realizarse en todos los pacientes en quienes se sospecha estenosis uretral.

Las estenosis pueden tratarse en el momento de la endoscopia. Las estenosis diafragmáticas pueden responder a dilatación o uretrotomía visual. Otras estenosis deben tratarse bajo visión directa mediante uretrotomía interna con el uretrotomo pediátrico disponible. Tal vez sea necesario repetir estos procedimientos para estabilizar la estenosis. La reparación quirúrgica en un solo paso mediante uretroplastia anastomósica, injerto de la mucosa bucal o colgajo peneano es deseable si la obstrucción recurre.

Cuadro 41.2. Tamaño del pene en adultos. Dimensiones del órgano flácido, estirado y erecto.[a]

Estado peneano	Longitud (cm)	Perímetro (cm)
Flácido	8.8	9.7
Estirado	12.4	—
Erecto	12.9	12.3

[a] Los datos representan la media de la medición entre 80 hombres; se extrajeron de: Wessells H, Lue TF, McAninch JW. Penile length in the flaccid and erect states: Guidelines for penile augmentation. J Urol, 1996;156:995.

VÁLVULAS URETRALES POSTERIORES

Son las lesiones uretrales obstructivas más comunes en lactantes y neonatos. Sólo ocurren en varones y se encuentran en la uretra prostática distal. Las válvulas son pliegues mucosos que tienen el aspecto de membranas delgadas. Pueden causar grados variables de obstrucción cuando el niño intenta orinar (figura 41.2).

▶ Datos clínicos

A. Síntomas y signos

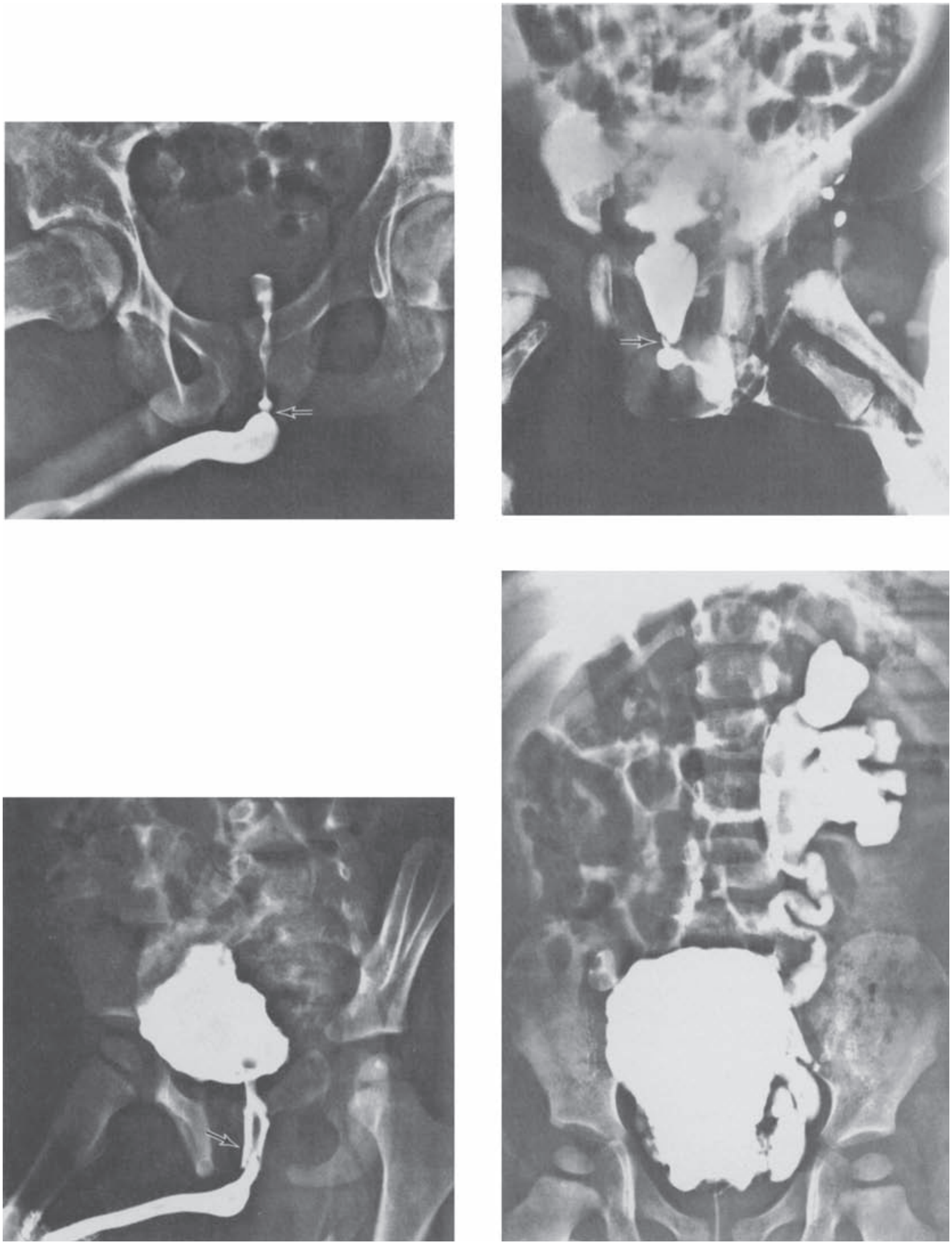
Los niños con válvulas uretrales posteriores pueden manifestar síntomas leves, moderados o graves de obstrucción. A menudo expulsan un chorro urinario malo, intermitente y con goteo. Con frecuencia ocurren infección urinaria y septicemia. La obstrucción considerable puede causar hidronefrosis (consúltese el capítulo 12), que es evidente como una masa abdominal palpable. Una masa palpable en la línea media del abdomen inferior es típica de una vejiga distendida. En ocasiones, las masas palpables en la fosa renal indican riñones hidronefróticos. En muchos casos, el retraso en el desarrollo puede ser el único síntoma significativo, y la exploración puede revelar nada más que evidencia de enfermedad crónica.

B. Datos de laboratorio

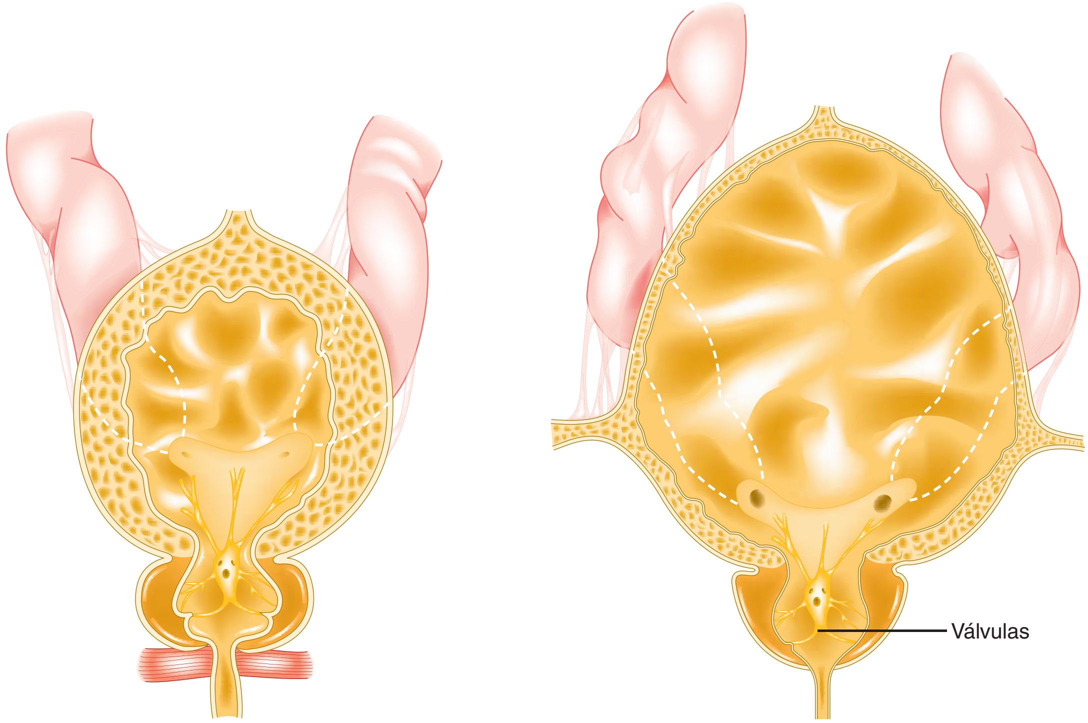
Azoemia y capacidad deficiente de concentración de los riñones son datos comunes. A menudo, la orina está infectada y puede encontrarse anemia si la infección es crónica. Concentraciones de creatinina en suero y de nitrógeno ureico, además de eliminación de creatinina, son los mejores indicadores de la extensión de la insuficiencia renal.

C. Datos radiográficos

La cistouretrografía miccional es el mejor estudio radiográfico disponible para establecer el diagnóstico de válvulas uretrales posteriores. La presencia de grandes cantidades de orina residual es evidente en el sondaje inicial hecho



▲ **Figura 41.1.** ***Imagen superior izquierda:*** uretrografía retrógrada que muestra estenosis diafragmática congénita. ***Imagen superior derecha:*** válvulas uretrales posteriores reveladas en la cistouretrografía de micción. La *flecha* señala el área de estenosis considerable en el extremo distal de la uretra prostática. ***Imagen inferior izquierda:*** válvulas uretrales posteriores. El paciente no orinaría con la cistografía. Uretrografía retrógrada que muestra válvulas (*flecha*). ***Imagen inferior derecha:*** cistografía, mismo paciente. Reflujo vesicoureteral libre y trabeculación vesical con divertículos.



▲ **Figura 41.2.** Válvulas uretrales posteriores. ***Izquierda:*** dilatación de la uretra prostática, hipertrofia de la pared vesical y el trígono en la etapa de compensación; hidrouréteres bilaterales secundarios a hipertrofia trigonal. ***Derecha:*** atenuación de la musculatura de la vejiga en etapa de descompensación; dilatación y tortuosidad ureteral avanzada, por lo general secundarias a reflujo vesicoureteral.

junto con los estudios radiográficos, y debe obtenerse una muestra de orina no contaminada con una sonda y enviarla para urocultivo. La cistografía puede mostrar reflujo vesicoureteral y las trabeculaciones considerables de la obstrucción de mucho tiempo, y las cistouretrografía de micción a menudo muestran elongación y dilatación de la uretra posterior, con cuello vesical prominente (figura 41.1). Las urografías excretoras pueden revelar hidrouréter e hidronefrosis cuando la obstrucción es considerable y se ha tenido por mucho tiempo.

D. Ecografía

Puede usarse para detectar hidronefrosis, hidrouréter y distensión de vejiga en niños con azoemia grave. También puede evidenciar hidronefrosis fetal, que es típica de válvulas uretrales, ya desde las 28 semanas de gestación. Cuando la obstrucción es de válvulas, la vejiga suele estar agrandada y tener hidroureteronefrosis bilateral.

E. Exploración instrumental

La uretroscopia y la cistoscopia, realizadas con el paciente bajo anestesia general, muestran trabeculación y células vesicales; en ocasiones, divertículos vesicales. El cuello de la vejiga y el trígono pueden estar hipertrofiados. El diagnóstico se confirma mediante identificación visual de las válvulas en la uretra prostática distal. La compresión supravesical muestra que las válvulas causan obstrucción.

▶ Tratamiento

Consiste en la destrucción de las válvulas. Sin embargo, el método depende del grado de obstrucción y la salud general del niño. En pequeños con obstrucción de leve a moderada y azoemia mínima, la fulguración transuretral de las válvulas suele tener éxito. En ocasiones, sondaje, cistoscopia o dilatación uretral mediante uretrostomía perineal destruyen las válvulas.

Los tipos más graves de obstrucción crean varios grados de hidronefrosis que requieren tratamiento individualizado. El manejo de niños con urosepticemia y azoemia relacionadas con hidronefrosis incluye el uso de antibióticos, drenaje por sonda de la vejiga y corrección del desequilibrio hidricoelectrolítico. La vesicostomía puede ser benéfica en pacientes con reflujo y displasia renal.

En los casos más graves de hidronefrosis, tal vez no sea suficiente la vesicostomía o extirpación de las válvulas, por la atonía ureteral, la obstrucción de la unión ureterovesical por la hipertrofia trigonal, o ambas. En estos casos, pueden realizarse ureterostomías de asa percutáneas, para preservar la función renal y permitir la resolución de la hidronefrosis. Después de que se estabilice la función renal, puede hacerse la ablación de la válvula y la reconstrucción de las vías urinarias.

El periodo de derivación proximal debe ser lo más corto posible, porque la contractura vesical puede ser permanente después de derivación supravesical prolongada.

Se ha observado que casi 50% de los niños con válvulas uretrales tienen reflujo vesicoureteral y que el pronóstico es peor si el reflujo es bilateral. Después de eliminar la obstrucción, el reflujo cesa de manera espontánea en casi un tercio de los pacientes. En el resto, el reflujo debe corregirse de manera quirúrgica.

Suele necesitarse el uso a largo plazo de antibióticos para evitar urosepticemia recurrente e infección de vías urinarias, aunque la obstrucción se haya aliviado.

Pronóstico

La detección temprana es la mejor manera de preservar las funciones renal y vesical. Esto puede lograrse mediante ecografía *in utero*, mediante la exploración física, la observación de la micción en el neonato y la evaluación completa de niños que tengan infecciones de vías urinarias. Los casos con azoemia e infección persistentes después del alivio de la obstrucción tienen mal pronóstico.

VÁLVULAS URETRALES ANTERIORES

Signos de válvulas uretrales anteriores, una anomalía rara y congénita, son dilatación uretral o divertículos proximales a la válvula, obstrucción de la salida de la vejiga, incontinencia posterior a la micción e infección. Es posible que haya enuresis. La uretroscopia y la cistouretrografía muestran la lesión, y la electrofulguración endoscópica corrige de manera eficaz la obstrucción.

FÍSTULAS URETRORRECTAL Y VESICORRECTAL

Son raras y casi siempre están relacionadas con ano imperforado. La falla en el desarrollo completo del tabique urorrectal y en la separación del recto y las vías urogenitales permite la comunicación entre los dos sistemas (consúltese el capítulo 2). Niños con este tipo de fístula pasan materia fecal y gases a través de la uretra. Si el ano se ha desarrollado de manera normal (si se abre al exterior), puede excretarse orina a través del recto.

La cistoscopia y la panendoscopia suelen mostrar la apertura fistulosa. El material de contraste radiográfico dado por vía oral alcanza la bolsa rectal ciega, y la distancia entre el extremo del recto y el perineo puede verse en radiografías adecuadas.

El ano imperforado debe abrirse de inmediato y la fístula debe cerrarse. Si el recto se encuentra muy arriba, debe realizarse una colostomía sigmoidea temporal. La cirugía definitiva, con reparación de la fístula uretral, puede hacerse más adelante.

HIPOSPADIAS

En este trastorno, el meato uretral se abre en el lado ventral del pene, proximal a la punta del glande (figura 41.3).

La diferenciación sexual y el desarrollo uretral empiezan *in utero* casi a las ocho semanas y se completan hacia la semana 15. La uretra está formada por la fusión de los pliegues uretrales a lo largo de la superficie ventral del pene, que se extiende a la corona en el tallo distal. La uretra glandular está formada por canalización de un cordón ectodérmico que ha crecido hacia el glande para comunicarse con los pliegues uretrales fusionados (consúltese el capítulo 2). Se produce hipospadias cuando la fusión de los pliegues uretrales no se completa.

Ocurre hipospadias en uno de cada 300 varones. Se sabe que los estrógenos y las progestinas administrados durante el embarazo aumentan la incidencia. Aunque se ha reconocido un patrón familiar de hipospadias, no se han determinado rasgos genéticos específicos.

Clasificación

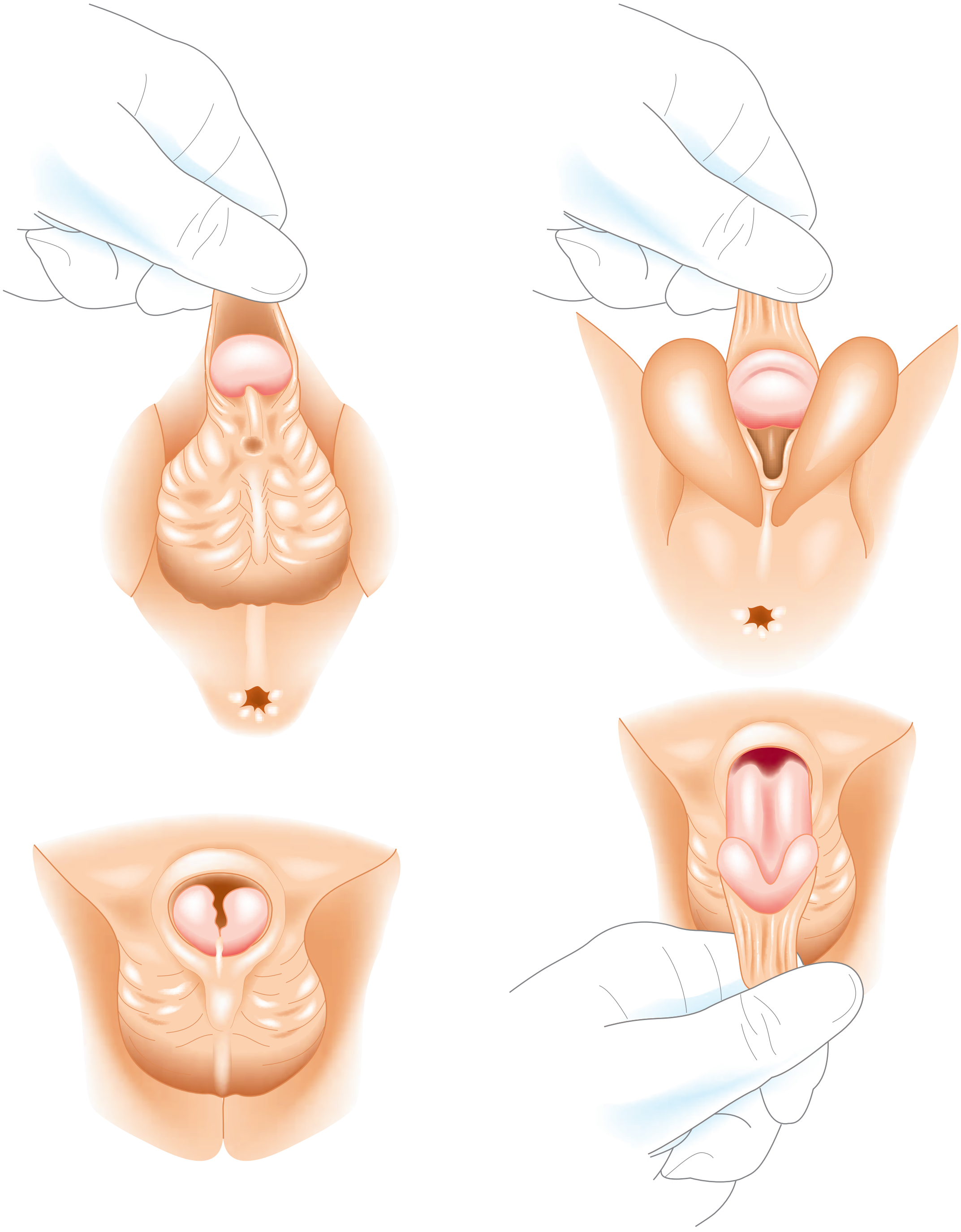
Hay varias formas de hipospadias clasificadas de acuerdo con la ubicación: 1) glandular, en la apertura proximal del glande; 2) coronal, en la apertura del surco coronal; 3) del tallo peneano; 4) penoescrotal, y 5) perineal. Casi 70% de todos los casos de hipospadias son peneanos distales o coronales.

El hipospadias en el hombre es evidencia de feminización. Debe considerarse que pacientes con aperturas penoescrotal y perineales tienen posibles problemas intersexuales que requieren evaluación adecuada. No debe circuncidarse a los neonatos hipospádicos, porque la piel del prepucio puede ser útil para futura reconstrucción.

Datos clínicos

A. Síntomas y signos

Aunque los neonatos y los niños pequeños apenas tienen síntomas relacionados con hipospadias, niños mayores y adultos pueden quejarse de dificultad para dirigir el chorro urinario y de dispersión de éste. La curvatura del pene causa doblamiento ventral y arqueado del tallo peneano, lo que puede evitar el coito. El hipospadias perineal o penoescrotal obliga a la micción en posición sentada, y estas formas proximales de hipospadias en adultos pueden ser la causa de infertilidad. Una queja adicional de casi todos los pacientes es el aspecto anormal (en capucha) del pene, causado por prepucio ventral deficiente o ausente. El meato hipospádico puede ser estenósico y tiene que examinarse y calibrarse con cuidado. (Debe realizarse una meatotomía cuando exista estenosis.) Hay incidencia creciente de testículos no descendidos en niños con hipospadias. La exploración escrotal es necesaria para determinar la posición de los testículos.



▲ **Figura 41.3.** Hipospadias y epispadias. ***Imagen superior izquierda:*** hipospadias de tipo penoescrotal. Prepucio dorsal redundante que es deficiente en sentido ventral; curvatura ventral. ***Imagen superior derecha:*** hipospadias de tipo escrotal medio. Curvatura más marcada. Pene a menudo pequeño. ***Imagen inferior izquierda:*** epispadias. Prepucio ventral redundante que está ausente en sentido dorsal; curvatura dorsal marcada. ***Imagen inferior derecha:*** la tracción en el prepucio revela defecto dorsal.

B. Datos de laboratorio, radiográficos y endoscópicos

Como los niños con hipospadias penoescrotal y perineal a menudo tienen escroto bífido y genitales ambiguos, un frotis bucal y un trabajo de cariotipo están indicados para ayudar a determinar el sexo genético. La uretroscopia y la cistoscopia son valiosas para saber si los órganos sexuales masculinos internos tienen desarrollo normal. La urografía intravenosa también está indicada para detectar en pacientes anomalías congénitas adicionales en riñones y uréteres.

Algunos autores recomiendan el uso rutinario de urografía intravenosa para todos los casos con hipospadias; sin embargo, esto parece de poco valor en los tipos más distales del trastorno, porque no hay, al parecer, mayor incidencia de anomalías de vías urinarias superiores.

▶ Diagnóstico diferencial

Cualquier grado de hipospadias es una expresión de feminización. Las aperturas uretrales perineal y escrotal deben evaluarse con cuidado para asegurar que el paciente no es femenino con síndrome androgenizado adrenogenital. La uretroscopia y la cistoscopia ayudan a evaluar el desarrollo de los órganos reproductores internos.

▶ Tratamiento

Por razones psicológicas, debe repararse el hipospadias antes de que el paciente alcance la edad escolar. En la mayoría de los casos, esto puede hacerse antes de los dos años de edad.

Se han descrito más de 150 métodos de cirugía correctiva para hipospadias. En la actualidad, muchos urólogos realizan las reparaciones en una etapa con colgajos aislados de prepucio y placas uretrales con incisión. Al parecer, los injertos de la mucosa bucal son más ventajosos que otros y debe considerarse la técnica de injerto primaria cuando esté indicada. En 15 a 30% de los pacientes se hallan fístulas, pero la reparación de éstas se considera una reconstrucción pequeña, de segunda etapa.

Todos los tipos de reparación requieren enderezamiento del pene mediante la eliminación de la curvatura. La eliminación de esta curvatura puede confirmarse al producir una erección artificial en la sala de operaciones después de la reconstrucción y el avance uretral. Casi todas las técnicas que alcanzan el éxito en la reparación de hipospadias usan piel local y prepucio para desarrollar la neouretra. En años recientes, el avance de la uretra al glande se ha vuelto factible desde el punto de vista técnico y aceptable desde el cosmético.

▶ Pronóstico

Después de la cirugía correctiva, la mayoría de los pacientes pueden orinar de pie además de depositar semen en la vagina. El aspecto cosmético general y la prevención de la formación de fístulas siguen siendo los grandes desafíos en estas reparaciones.

CURVATURA DEL PENE SIN HIPOSPADIAS

En ocasiones se ve la curvatura congénita, ventral, del pene sin hipospadias, y es causada por uretra corta, tejidos fibrosos que rodean el cuerpo esponjoso, o ambos. La apertura uretral se encuentra en posición normal en el glande, sólo que el pene se dobla con la erección, con lo que se evita la penetración satisfactoria a la vagina. Durante la exploración, si el paciente no logra una erección natural, puede inducirse al inyectar solución salina en el cuerpo cavernoso después de colocar un torniquete en la base del pene. Esta técnica también debe usarse durante la cirugía correctiva para asegurar que el pene queda recto después de la operación.

Si el pene tiene longitud adecuada, la superficie dorsal puede acortarse: 1) al escindir porciones elípticas de la túnica albugínea en el dorso del pene, a cualquier lado de la línea media, o 2) al hacer cortes transversos en una posición similar y luego cerrarlos en sentido longitudinal, con lo que se acorta el dorso. Debe escindirse por completo el tejido fibroso que se encuentra relacionado con la uretra y el cuerpo esponjoso.

EPISPADIAS

La incidencia de epispadias completo es de casi 1 en 120 000 hombres y 1 en 450 000 mujeres. La uretra se desplaza en sentido dorsal, y la clasificación se basa en su posición en hombres. En el epispadias glandular, la uretra se abre en el aspecto dorsal del glande, que es amplio y aplanado. En el tipo peneano, el meato uretral, que a menudo es amplio y espacioso, se localiza entre la sínfisis púbica y el surco coronal. Una ranura distal suele extenderse desde el meato a través del glande extendido. El tipo penopúbico tiene la apertura uretral en la unión penopúbica, y todo el pene tiene una ranura dorsal distal que se extiende a través del glande.

Pacientes con epispadias glandular casi nunca tienen incontinencia urinaria. Sin embargo, con epispadias penopúbico y peneano, la incontinencia existe en 95 y 75% de los casos, respectivamente.

Mujeres con epispadias tienen clítoris bífido y separación de los labios. Casi todas son incontinentes.

La incontinencia urinaria es un problema común del mal desarrollo de los esfínteres urinarios. La curvatura dorsal del pene también está presente (figura 41.3). Los huesos púbicos están separados, como en la extrofia de la vejiga. Epispadias es una forma leve de extrofia de la vejiga y, en casos graves, existen extrofia y epispadias.

Se requiere cirugía para corregir la incontinencia, retirar la curvatura para enderezar el pene, y extender la uretra hasta el glande. La reparación del esfínter urinario no ha alcanzado mucho éxito. La escisión de la curvatura y la uretroplastia con avance del meato se han hecho con éxito para lograr resultados cosméticos y funcionales aceptables. Es posible que pacientes en quienes no se puede corregir la incontinencia requieran aumento de la vejiga junto con esfínter artificial.

ENFERMEDADES ADQUIRIDAS Y TRASTORNOS DEL PENE Y LA URETRA MASCULINOS

PRIAPISMO

Es un trastorno poco común de erección prolongada. Suele ser doloroso para el paciente, y ocurre sin excitación sexual ni deseo. El trastorno es idiopático en 60% de los casos, mientras que en el resto está relacionado con enfermedades (leucemia, anemia drepanocítica, tumores pélvicos, infecciones de la pelvis), traumatismo peneano o de la médula espinal, o uso de fármacos (trazodona). En la actualidad, el tratamiento de inyección intracavernosa para la impotencia puede ser la causa más común. Aunque el tipo idiopático suele relacionarse con estimulación sexual prolongada, casos de priapismo por otras causas no tienen relación con la excitación sexual psíquica.

Es posible clasificar al priapismo en tipos de circulación alta y baja. El de circulación baja (no isquémico) suele ser secundario a traumatismo perineal que lesiona las arterias peneanas centrales y produce pérdida de la regulación de la circulación sanguínea peneana. Se han observado aneurismas de una o de ambas arterias centrales. La aspiración de sangre peneana para determinar el gas en sangre muestra elevadas concentraciones de oxígeno y normales de dióxido de carbono. La arteriografía es útil para evidenciar aneurismas que responden a la embolización; por lo general, se preserva la función eréctil.

El sujeto con priapismo de circulación baja (isquémico) suele presentarse con antecedentes de varias horas de erección dolorosa. El glande y el cuerpo esponjoso son suaves y no intervienen en el proceso. Los cuerpos cavernosos están tensos con sangre congestionada y dolor a la palpación. Las teorías actuales relacionadas con el mecanismo del priapismo siguen causando debate, pero la mayoría de las autoridades creen que la principal anomalía es la obstrucción fisiológica del drenaje venoso. Esta obstrucción causa la acumulación de sangre muy viscosa y mal oxigenada (bajo O_2, CO_2 elevado) dentro de los cuerpos cavernosos. Si el proceso continúa por varios días, se desarrollan edema intersticial y fibrosis de los cuerpos cavernosos, causando impotencia.

El priapismo isquémico debe considerarse una urgencia urológica. Puede usarse anestesia epidural o medular. La sangre estancada puede evacuarse entonces de los cuerpos cavernosos mediante una aguja larga colocada a través del glande. La adición de fármacos adrenérgicos administrados por vía intracavernosa ha resultado útil. La vigilancia de la presión intracavernosa asegura que la recurrencia no sea inminente. Pueden retirarse varias cuñas de tejido con una aguja de biopsia, para crear una fístula de derivación entre el glande y los cuerpos cavernosos. Esta técnica, que ha tenido mucho éxito, proporciona una fístula interna para mantener descomprimidos los cuerpos cavernosos. Para conservar el drenaje continuo de la fístula, debe ejercerse presión de manera intermitente (cada 15 minutos) en el cuerpo del pene. El paciente puede hacerlo con las manos después de que se ha recuperado de la anestesia.

Si la derivación descrita falla, puede usarse otra técnica al anastomosar la vena dorsal superficial a los cuerpos cavernosos. Otros métodos eficaces de derivación son cuerpos cavernosos a cuerpo esponjoso mediante anastomosis perineal; derivación de vena safena a cuerpos cavernosos, y descompresión mediante bomba.

Los pacientes con drepanocitosis obtienen beneficios de transfusiones masivas de sangre, transfusiones de intercambio, o ambas. El oxígeno hiperbárico también se ha sugerido para esos casos. Sujetos con leucemia deben recibir quimioterapia de inmediato. El manejo adecuado de cualquier causa debe instituirse sin demora, aunque no debe evitar el tratamiento intensivo del priapismo si la erección persiste por varias horas.

La impotencia es la peor secuela del priapismo. Es más común después de un episodio prolongado (varios días). El reconocimiento temprano (en horas) y el tratamiento inmediato ofrecen la mejor oportunidad de evitar este problema mayor.

ENFERMEDAD DE PEYRONIE

Se trata de la induración plástica del pene. Fue descrita por primera vez en 1742 y es un problema clínico bien reconocido que afecta a hombres de mediana o avanzada edad. Los pacientes se presentan con quejas de erección dolorosa, curvatura del pene y mala erección distal a la zona afectada. La deformidad peneana puede ser tan grave que evita la penetración vaginal satisfactoria. El paciente no tiene dolor cuando el pene no está erecto.

La exploración del tallo peneano revela una placa densa, palpable, fibrosa, de tamaño variable, que afecta la túnica albugínea. La placa suele encontrarse cerca de la línea media dorsal del tallo. En ocasiones se ven varias placas. En casos notables se observan calcificación y osificación, que se confirman mediante radiografía. Aunque sigue sin conocerse la causa de la enfermedad de Peyronie, la placa densa y fibrosa es consistente, bajo el microscopio, con datos de vasculitis marcada. El trastorno se ha observado en relación con la contractura de Dupuytren de los tendones de la mano, en que la fibrosis se parece a la de la enfermedad de Peyronie cuando se le examina bajo el microscopio.

La remisión espontánea ocurre en casi 50% de los casos. Al principio se aconsejan observación y apoyo emocional. Si no ocurre la remisión pueden probarse por varios meses polvos o tabletas de ácido *p*-aminobenzoico o tabletas de vitamina E. Sin embargo, estos medicamentos tienen éxito limitado. En años recientes se han usado varios procedimientos quirúrgicos en casos refractarios. La escisión de la placa con reemplazo de injerto dérmico o venoso ha tenido éxito, al igual que el uso de injertos de túnica vaginal después de incisión de la placa. Otros autores han hecho incisiones de la placa para insertar prótesis peneanas en los cuerpos cavernosos. Algunos métodos adicionales son radioterapia e inyección de esteroides, sulfóxido de dimetilo o paratirina en la placa. El éxito de estos tratamientos se ha documentado de manera deficiente.

FIMOSIS

Es un trastorno en que el prepucio contraído no puede retraerse sobre el glande. La infección crónica por mala higiene local es la causa más común. Casi todos los casos ocurren en hombres sin circuncisión, aunque el exceso de piel dejado después de dicha operación puede volverse estenótico y causar fimosis. Bajo el prepucio pueden desarrollarse cálculos y carcinoma epidermoide. La fimosis también se puede presentar a cualquier edad. En hombres diabéticos de edad avanzada, la balanopostitis crónica puede llevar a fimosis y puede ser la queja de presentación inicial. Los niños menores de dos años casi nunca tienen verdadera fimosis; su estrecha apertura prepucial se ensancha de manera gradual y permite la retracción del prepucio sobre el glande. Debe evitarse la circuncisión por fimosis en niños que requieren anestesia general; excepto en casos con infecciones recurrentes, el procedimiento debe posponerse hasta que el niño alcance una edad en que pueda usarse la anestesia local.

Edema, eritema y dolor a la palpación del prepucio, además de secreción purulenta, suelen causar que el afectado busque atención médica. La incapacidad de retraer el prepucio es una queja menos común.

La infección inicial debe tratarse con antibióticos de amplio espectro. Es posible cortar el prepucio dorsal, si es necesario mejorar el drenaje. La circuncisión, si está indicada, debe hacerse después de que se controle la infección.

PARAFIMOSIS

Es el trastorno en que el prepucio, una vez retraído sobre el glande, no puede regresar a su posición normal. Esto se debe a inflamación crónica bajo el prepucio redundante, lo que lleva a contractura de la apertura prepucial (fimosis) y formación de un anillo rígido de piel cuando el prepucio se retrae detrás del glande. El anillo de piel causa congestión venosa que lleva a edema e hipertrofia del glande, lo que empeora el trastorno. A medida que éste progresa, pueden ocurrir oclusión arterial y necrosis del glande.

Por lo general, la parafimosis se trata al aplastar con firmeza el glande durante cinco minutos para disminuir el edema de tejido y reducir el tamaño del glande. Entonces la piel puede llevarse hacia adelante, sobre el glande. En ocasiones, la constricción del anillo requiere incisión bajo anestesia local. Deben administrarse antibióticos y efectuar la circuncisión después de que ha cedido la inflamación.

CIRCUNCISIÓN

Aunque se realiza por rutina en algunos países, por razones religiosas o culturales, no suele ser necesaria si puede mantenerse la limpieza y la buena higiene del pene. Hay mayor incidencia de carcinoma peneano en hombres no circuncidados, pero la infección crónica y la higiene deficiente suelen ser factores subyacentes en estos casos. La circuncisión está indicada en sujetos con infección, fimosis o parafimosis (consúltense las secciones anteriores).

ESTENOSIS URETRAL

La estenosis uretral adquirida es común en hombres pero rara en mujeres. La estenosis uretral congénita ya se analizó en este capítulo. La mayoría de las estenosis adquiridas se deben a infección o traumatismo. Aunque la uretritis gonocócica es una causa rara de estenosis en estos días, la infección sigue siendo un origen importante (sobre todo la infección por uso prolongado de sondas permanentes). Es más probable que las sondas y los instrumentos largos causen isquemia y traumatismo interno. El traumatismo externo, como fracturas pélvicas (consúltese el capítulo 17), puede cortar de manera parcial o completa la uretra membranosa y causar estenosis grave y compleja. Las lesiones en silla de montar pueden producir estenosis bulbar.

Las estenosis uretrales son estrechamientos fibróticos compuestos por colágeno y fibroblastos densos. Por lo general, la fibrosis se extiende al cuerpo esponjoso circundante, causando espongiofibrosis. Estos estrechamientos restringen el flujo de la orina y causan dilatación de la uretra proximal y los conductos prostáticos. La prostatitis es una complicación común de la estenosis uretral. El músculo de la vejiga puede volverse hipertrófico, y puede observarse más orina residual. La obstrucción fuerte y prolongada puede producir descompensación de la unión ureterovesical, reflujo, hidronefrosis e insuficiencia renal. La estasis urinaria crónica hace que la infección sea posible. Suelen desarrollarse fístulas uretrales y abscesos periuretrales en relación con estenosis crónicas y marcadas.

▶ Datos clínicos

A. Síntomas y signos

La reducción en el chorro urinario es la queja más común. A menudo se observa dispersión de la orina o chorro doble, además de goteo después de la micción. Es posible que la secreción uretral crónica, que en ocasiones es una queja importante, se relacione con prostatitis crónica. Con frecuencia se observan cistitis aguda o síntomas de infección. La retención urinaria aguda se presenta a menos que se desarrolle infección u obstrucción prostática. La polaquiuria urinaria y la disuria leve también pueden ser quejas iniciales.

La induración en el área de la estenosis puede ser palpable. Masas alargadas y dolorosas a la palpación a lo largo de la uretra suelen representar abscesos periuretrales. Es posible que se encuentren fístulas uretrocutáneas. La vejiga puede ser palpable, si hay retención crónica de orina.

B. Datos de laboratorio

Si se sospecha estenosis uretral, deben determinarse las velocidades del chorro urinario. Se instruye al paciente para que acumule orina hasta que la vejiga esté llena y luego empiece a orinar. Debe obtenerse una recolección de 5 segundos de orina durante el flujo máximo del chorro medio y se debe registrar ese volumen. Después de que el sujeto repite este procedimiento 8 a 10 veces durante varios días en una atmósfera relajada, puede calcularse la media del flujo máximo. Con estenosis que crean problemas significativos, la velocidad de flujo es < 10 ml/s (normal: 20 ml/s).

Puede indicarse un urocultivo. Por lo general, la muestra del chorro medio está libre de bacterias, con algo de piuria (ocho a diez leucocitos por campo de gran amplitud) en una primera alícuota de orina obtenida con cuidado. Si la próstata está infectada, hay bacterias en una muestra obtenida después de masaje prostático. En presencia de cistitis, la orina está muy infectada.

C. Datos radiográficos

La uretrografía y la cistouretrografía de micción (o ambas) muestran la ubicación y extensión de la estenosis. La ecografía también es un método útil para evaluar la estenosis uretral. En ocasiones se observan fístulas uretrales y divertículos. También pueden hallarse cálculos vesicales, trabeculaciones o divertículos.

D. Exploración instrumental

La uretroscopia permite visualizar la estenosis. Las estenosis de calibre pequeño evitan el paso de instrumentos. La visualización directa y la ecouretrografía ayudan a determinar extensión, ubicación y grado de cicatrización. Áreas adicionales de formación cicatricial adyacente a la estenosis pueden detectarse mediante uretroscopia.

La estenosis puede calibrarse mediante el paso de *bougies à boule*.

Diagnóstico diferencial

La obstrucción prostática benigna o maligna puede causar síntomas similares a los de estenosis. Después de cirugía prostática, puede desarrollarse contractura del cuello vesical e inducirse síntomas parecidos a la estenosis. La exploración rectal y la panendoscopia determinan de manera adecuada esas anomalías de la próstata. A menudo el carcinoma uretral se relaciona con estenosis; la uretroscopia muestra una lesión irregular definida, y la biopsia establece el diagnóstico de carcinoma.

Complicaciones

Algunas son prostatitis crónica, cistitis, infección urinaria crónica, divertículos, fístulas uretrocutáneas, abscesos periuretrales y carcinoma uretral. Los cálculos vesicales pueden desarrollarse a partir de estasis urinaria crónica e infección.

Tratamiento

A. Medidas específicas

1. Dilatación. La dilatación de estenosis uretrales no suele ser curativa, pero fractura el tejido cicatricial de la estenosis y agranda de manera temporal la luz. A medida que ocurre la curación, se reforma el tejido cicatricial.

Es posible que se requiera al principio la dilatación, a causa de los síntomas graves de retención crónica de orina. La uretra debe lubricarse de manera liberal con un medio soluble en agua antes de la instrumentación. Una guía filiforme se pasa hacia la uretra y se manipula con suavidad por el área estrecha de la vejiga. Luego puede unirse una seguidora (consúltese el capítulo 10) y dilatar el área de manera gradual (con tamaños cada vez más grandes) hasta casi 22F. Puede insertarse entonces una sonda de silicón 16F. Si se presentan dificultades para pasar la guía filiforme por la estenosis, debe usarse uretroscopia para realizar el procedimiento bajo visión directa.

Un método alterno de dilatación uretral ocupa sondas de Van Buren. Estos instrumentos son mejor utilizados por un urólogo experimentado y familiarizado con el tamaño y la extensión de la estenosis correspondiente. En primer lugar, debe pasarse una sonda 22F hacia el sitio de la estenosis y aplicarse presión suave. Si esto falla, debe usarse una sonda 20F. Sondas más pequeñas deben usarse con cuidado, porque pueden perforar con facilidad la pared uretral y producir pasajes falsos. Hemorragia y dolor son problemas importantes causados por la dilatación.

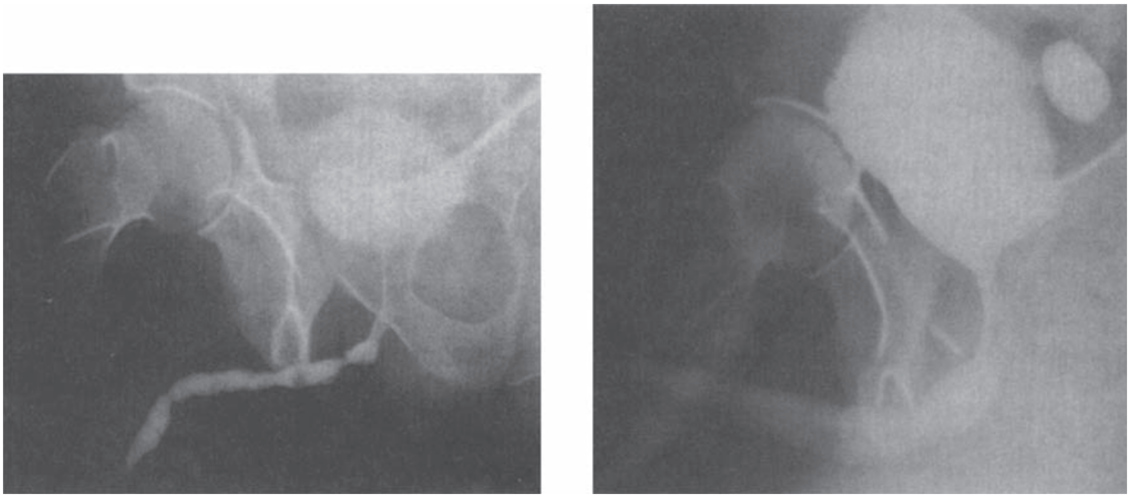
2. Uretrotomía bajo visión directa endoscópica. La lisis de estenosis uretrales puede lograrse empleando un bisturí afilado unido a un endoscopio. El endoscopio proporciona visión directa de la estenosis durante el corte. Una guía filiforme debe pasarse por la estenosis, para usarla como guía durante la lisis. La estenosis suele cortarse de manera circular con incisiones múltiples. Un instrumento de calibre 22F debe pasar con facilidad. Se deja una sonda en el lugar por un periodo corto para evitar hemorragia y dolor. Los resultados de este procedimiento han sido satisfactorios en seguimiento a corto plazo en 70 a 80% de los casos, pero el índice de éxito a largo plazo es mucho menor. El procedimiento tiene varias ventajas: 1) se requiere anestesia mínima (en algunos casos, sólo tópica combinada con sedantes); 2) se repite con facilidad si la estenosis recurre, y 3) es muy segura, con pocas complicaciones.

3. Reconstrucción quirúrgica. Si la uretrotomía bajo visión directa falla, debe realizarse reparación quirúrgica abierta. Estenosis cortas (≤ 2 cm) de la uretra anterior deben escindirse por completo para hacer anastomosis primaria. Si es posible, el segmento que se escinde debe extenderse más allá de 1 cm a cada extremo de la estenosis, para permitir la remoción de cualquier espongiofibrosis existente y mejorar la curación posquirúrgica.

Estenosis > 2 cm de largo pueden tratarse mediante uretroplastia de injerto de parche. Se hace una incisión en la uretra en la línea media, por toda la longitud de la estenosis, más 0.5 cm adicionales en sentido proximal y distal a sus extremos. Deben retirarse con cuidado un injerto de piel de grosor completo (de preferencia de la piel peneana o la mucosa bucal) y todos los tejidos subcutáneos. El injerto se trabaja a la medida para cubrir el defecto y se sutura de manera meticulosa en el lugar (figura 41.4).

En estenosis muy grandes y fibróticas, la técnica de colgajo fasciocutáneo peneano distal ha tenido éxito en > 80% de los casos. Este procedimiento de una etapa puede combinarse con el injerto de mucosa bucal en panestenosis uretrales. En adultos, los injertos de mucosa bucal o de piel peneana deben aplicarse con una técnica de superposición en la región bulbar de la uretra, para maximizar la vascularización del injerto a partir del cuerpo esponjoso.

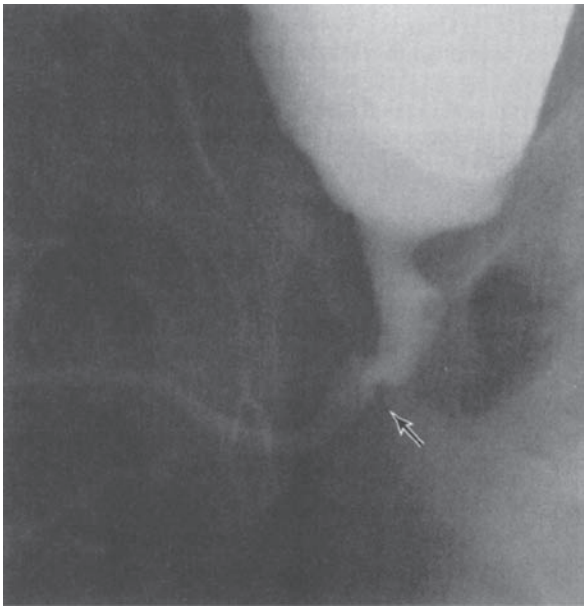
Las estenosis que afectan la uretra membranosa suelen deberse a traumatismo externo (consúltese el capítulo 17) y presentan problemas en la reconstrucción. La mayoría pueden



▲ **Figura 41.4.** ***Izquierda:*** uretrografía que muestra varias estenosis uretrales anteriores. ***Derecha:*** cistouretrografía de micción después de un injerto de piel de parche de 14 cm en el mismo paciente. No hay estenosis residuales.

corregirse mediante un método perineal con escisión del defecto de ruptura uretral y anastomosis directa de la uretra bulbar a la prostática (figura 41.5). En ocasiones, puede hacerse una pubectomía parcial del método perineal para mejorar la aproximación uretral sin tensión en la anastomosis. En raras ocasiones se requiere la pubectomía total combinada con el método perineal para lograr la anastomosis directa terminoterminal.

Estos procedimientos de un solo paso tienen índice elevado de éxito y crean una uretra libre de pelo (un problema importante visto en procedimientos en dos etapas). Aunque casi nunca se requieren, los procedimientos en dos etapas son técnicas reconstructivas importantes que deben considerarse en estenosis uretrales complejas.



▲ **Figura 41.5.** Uretrografía de micción después de reparación de estenosis uretral posterior traumática. La *flecha* indica que el área de reparación está libre de estenosis.

B. Tratamiento de complicaciones

La infección de vías urinarias en pacientes con estenosis requiere tratamiento antibiótico específico, seguido por manejo profiláctico a largo plazo, hasta que la estenosis se corrija. El absceso periuretral requiere drenaje y uso de antibióticos. Las fístulas uretrales suelen requerir reparación quirúrgica.

▶ Pronóstico

Una estenosis no debe considerarse “curada” hasta que se haya observado por lo menos durante un año después del tratamiento, porque puede recurrir en cualquier momento durante ese periodo. Las mediciones de velocidad de flujo urinario y las uretrografías son útiles para determinar la extensión de la obstrucción residual.

CONDILOMA ACUMINADO URETRAL (VERRUGAS URETRALES)

El condiloma acuminado es poco común en la uretra y está casi siempre precedido por lesiones en la piel. Son papilomas parecidos a verrugas y suelen transmitirse por contacto sexual directo, aunque pueden transmitirse por vía no sexual.

Por lo general, los pacientes se quejan de puntos hemorrágicos en la uretra y en ocasiones tienen disuria y secreción uretral. La exploración del meato uretral suele revelar un pequeño papiloma sobresaliente. Si no se encuentra una lesión en este lugar, debe separarse el meato con los dedos, de modo que pueda inspeccionarse la uretra. Casi 90% de estas lesiones están situadas en la uretra distal. Debe hacerse una uretroscopia completa para asegurarse de que no hay otras lesiones.

Las lesiones del meato pueden tratarse mediante escisión local. Se aplica un anestésico local en la base de las lesiones, y se hacen cortes precisos en las lesiones pedunculadas con tijeras pequeñas. Luego se fulgura el área con electrocauterio. La meatotomía puede indicarse para escisión de lesiones en la fosa navicular y la uretra glandular.

Lesiones más profundas pueden fulgurarse por vía transuretral con un resectoscopio o un electrodo de Bugby. En épocas recientes, se han destruido con éxito lesiones empleando un láser de dióxido de carbono u holmio. El tratamiento láser causa daño mínimo a la mucosa uretral, y la formación de estenosis parece menos probable con su uso.

Lesiones múltiples se han tratado con fluorouracilo al 5% en solución o crema. El fármaco se instila en la uretra por 20 minutos, dos veces a la semana durante cinco semanas. Debe tenerse cuidado para proteger la piel peneana y el escroto, porque en caso de entrar en contacto con la medicación, puede producirse fuerte irritación.

Las lesiones pueden infectarse y ulcerarse. Esto sugiere carcinoma, y debe obtenerse confirmación histopatológica del diagnóstico. En raras ocasiones, también se ven condilomas gigantes (tumores de Buschke-Löwenstein) que afectan el glande y a menudo la uretra. Estas lesiones sugieren carcinomas y debe realizarse una biopsia. La escisión quirúrgica es el tratamiento de elección.

Para prevenir la recurrencia del condiloma acuminado, también debe examinarse a la pareja sexual y tratársele, si es necesario.

ESTENOSIS DEL MEATO URETRAL

Los neonatos suelen ser susceptibles de padecer estenosis meatal de algún grado. Se considera que este trastorno es secundario a dermatitis por amoniaco después de la circuncisión y produce meatitis irritativa prolongada.

La calibración es importante, porque el aspecto visual del meato no se correlaciona bien con su tamaño real. La uretra debe aceptar con facilidad la punta de una sonda de alimentación pediátrica 8F. Aún se debate sobre la importancia de la estenosis meatal, pero un calibre meatal < 5 F en niños < 10 años de edad es indicativo de meatotomía.

FLEBOTROMBOSIS PENEANA Y OCLUSIÓN LINFÁTICA

Las venas superficiales y los vasos linfáticos del tallo peneano dorsal apenas proximal a la corona pueden irritarse e inflamarse. La indagación cuidadosa de antecedentes suele evidenciar que ha ocurrido traumatismo menor en el área (como el causado por coito prolongado). La exploración revela una estructura dolorosa a la palpación, indurada, parecida a un cordón en el tallo peneano distal. Es posible que haya un ligero eritema.

Para propósitos clínicos, no hay necesidad de distinguir causas linfáticas y venosas, porque la flebotrombosis peneana y la oclusión linfática se resuelven de manera espontánea. Debe tranquilizarse al paciente.

BIBLIOGRAFÍA

Anomalías congénitas

Del pene y la uretra

Akman Y *et al.*: Penile anatomy under the pubic arch: Reconstructive implications. J Urol 2001; 166:225.

Barbagli G: Editorial comment on: Surgical treatment of 31 complex traumatic posterior urethral strictures associated with urethrorectal fistulas. Eur Urol 2010; 57(3):520-521.

Confer SD *et al.*: Megacystis with an anterior urethral valve: Case report and review of literature. J Pediatr Urol 2010; 6(5):459-462.

De Oliveira MC *et al.*: Surgical treatment of penile duplication. J Pediatr Urol 2010; 6(3):257.e1-257.e3.

Fine MS *et al.*: Posterior urethral valve treatments and outcomes in children receiving kidney transplants. J Urol 2011; 185(6, Suppl): 2507-2511.

Gad YZ *et al.*: 5 alpha-reductase deficiency in patients with micropenis. J Inherit Metab Dis 1997; 20:95.

Ishii T *et al.*: The effect of intramuscular testosterone enanthate treatment on stretched penile length in prepubertal boys with hypospadias. Urology 2010; 76(1):97-100.

Sarhan OM *et al.*: Posterior urethral valves: Multivariate analysis of factors affecting the final renal outcome. J Urol 2011; 185(6, Suppl): 2491-2495.

Tsang S: When size matters: A clinical review of pathological micropenis. J Pediatr Health Care 2010; 24(4):231-240. Review.

Wan J, Rew KT: Common penile problems. Prim Care 2010; 37(3): 627-642, x. Review.

Wessells H *et al.*: Penile length in the flaccid and erect states: Guidelines for penile augmentation. J Urol 1996; 156:995.

Yanai T *et al.*: Minimally invasive repair of hypospadiac urethral duplication. Pediatr Surg Int 2011; 27(1):115-118.

Hipospadias

Acimi S: Comparative study of two techniques used in distal hypospadias repair: Tubularized incised plate (Snodgrass) and tubularized urethral plate (Duplay). Scand J Urol Nephrol 2011; 45(1): 68-71.

Barbagli G *et al.*: Retrospective descriptive analysis of 1,176 patients with failed hypospadias repair. J Urol 2010; 183(1):207-211.

Baskin LS: Hypospadias and urethral development. J Urol 2000; 163:951.

Bhangoo A *et al.*: Isolated micropenis reveals partial androgen insensitivity syndrome confirmed by molecular analysis. Asian J Androl 2010; 12(4):561-566.

Castagnetti M, El-Ghoneimi A: Surgical management of primary severe hypospadias in children: Systematic 20-year review. J Urol 2010; 184(4):1469-1474.

Hensle TW *et al.*: Hypospadias repair in adults: Adventures and misadventures. J Urol 2001; 165:77.

Powell CR *et al.*: Comparison of flaps versus grafts in proximal hypospadias surgery. J Urol 2000; 163:1286.

Roberts J: Hypospadias surgery past, present and future. Curr Opin Urol 2010; 20(6):483-489.

Snodgrass W: Hypospadias reporting—How good is the literature? J Urol 2010; 184(4):1255-1256.

Thorup J *et al.*: What is new in cryptorchidism and hypospadias—A critical review on the testicular dysgenesis hypothesis. J Pediatr Surg 2010; 45(10):2074-2086.

Wan J, Rew KT: Common penile problems. Prim Care 2010; 37(3): 627-642.

Ziada A *et al.*: Outcomes of hypospadias repair in older children: A prospective study. J Urol 2011; 185(6, Suppl):2483-2485.

Epispadias

Baird AD *et al.*: Reconstructive lower urinary tract surgery in incontinent adolescents with exstrophy/epispadias complex. Urology 2005; 66:636.

Ben-Chaim J, Gearhart JP: Current management of bladder exstrophy. Scand J Urol Nephrol 1997; 31:103.

Gearhart JP: Re: Results of complete penile disassembly for epispadias repair in 42 patients. J Urol 2004; 171:2386.

Grady RW, Mitchell ME: Management of epispadias. Urol Clin North Am 2002; 29:349.

Hammouda HM: Results of complete penile disassembly for epispadias repair in 42 patients. J Urol 2003; 170:1963.

Trastornos adquiridos y enfermedades del pene y la uretra masculinos

Park S *et al.*: Extramammary Paget's disease of the penis and scrotum: Excision, reconstruction and evaluation of occult malignancy. J Urol 2001; 166:2112.

Rosenstein D, McAninch JW: Urologic emergencies. Med Clin North Am 2004; 88:495.

Priapismo

Chinegwundoh F, Anie KA: Treatments for priapism in boys and men with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev 2004; 18(4): CD004198.

Costa WS *et al.*: Structural analysis of the corpora cavernosa in patients with ischaemic priapism. BJU Int 2010; 105(6):838-841; discussion 841.

Montague DK *et al.*: American Urological Association guideline on the management of priapism. J Urol 2003; 170:1318.

Montague DK: Sexual dysfunction: Immediate penile prosthesis for acute ischemic priapism. Nat Rev Urol 2010; 7(4):187-188.

Shrewsberry A *et al.*: Recent advances in the medical and surgical treatment of priapism. Curr Urol Rep 2010; 11(6):405-413. Review.

Stember DS, Mulhall JP: Ischemic priapism and implant surgery with sharp corporal fibrosis excision. J Sex Med 2010; 7(6):1987-1990; quiz 1991.

Tabibi A *et al.*: Erectile function and dysfunction following low flow priapism: A comparison of distal and proximal shunts. Urol J 2010; 7(3):174-177.

Volkmer BG *et al.*: Prepubertal high flow priapism: Incidence, diagnosis and treatment. J Urol 2001; 166:1018.

Enfermedad de Peyronie

Breyer BN *et al.*: Are sonographic characteristics associated with progression to surgery in men with Peyronie's disease? J Urol 2010; 183(4):1484-1488.

Chung E *et al.*: Five-year follow-up of Peyronie's graft surgery: Outcomes and patient satisfaction. J Sex Med 2011; 8(2): 594-600.

Eisenberg ML *et al.*: Tunica-sparing ossified Peyronie's plaque excision. BJU Int 2011; 107(4):622-625.

Heidari M *et al.*: Evaluation of intralesional injection of verapamil in treatment of Peyronie's disease. J Pak Med Assoc 2010; 60(4): 291-293.

Hellstrom WJ: Medical management of Peyronie's disease. J Androl 2009; 30(4):397-405.

Mulhall JP *et al.*: Basic fibroblast growth factor expression in Peyronie's disease. J Urol 2001; 165:419.

Seftel AD: Incidentally diagnosed Peyronie's disease in men presenting with erectile dysfunction. J Urol 2005; 173:2076.

Simonato A *et al.*: Penile dermal flap in patients with Peyronie's disease: Long-term results. J Urol 2010; 183(3):1065-1068.

Tal R *et al.*: Peyronie's disease following radical prostatectomy: Incidence and predictors. J Sex Med 2010; 7(3):1254-1261.

Wilson SK *et al.*: Long-term followup of treatment for Peyronie's disease: Modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. J Urol 2001; 165:825.

Fimosis

Hayashi Y *et al.*: Prepuce: Phimosis, paraphimosis, and circumcision. ScientificWorldJournal 2011; 11:289-301.

Minhas S *et al.*: Penile cancer—Prevention and premalignant conditions. Urology 2010; 76(2, Suppl 1):S24-S35.

Nobre YD *et al.*: To circ or not to circ: Clinical and pharmacoeconomic outcomes of a prospective trial of topical steroid versus primary circumcision. Int Braz J Urol 2010; 36(1):75-85.

Pieretti RV *et al.*: Late complications of newborn circumcision: A common and avoidable problem. Pediatr Surg Int 2010; 26(5): 515-518.

Parafimosis

Olson C: Emergency treatment of paraphimosis. Can Fam Physician 1998; 44:1253.

Circuncisión

Fitzgerald DW *et al.*: An Ad5-vectored HIV-1 vaccine elicits cell-mediated immunity but does not affect disease progression in HIV-1-infected male subjects: Results from a randomized placebo-controlled trial (the Step study). J Infect Dis 2011; 203(6): 765-772.

Mahanta J *et al.*: Circumcision and herpes simplex virus-2 infection among spouses. Sex Transm Infect 2010; 86(7):487.

Mokhless IA *et al.*: Penile advancement and lengthening for the management of post-circumcision traumatic short penis in adolescents. Urology 2010; 76(6):1483-1487.

Wawer MJ *et al.*: Effect of circumcision of HIV-negative men on transmission of human papillomavirus to HIV-negative women: A randomised trial in Rakai, Uganda. Lancet 2011; 377(9761): 209-218.

Estenosis uretral

Anger JT *et al.*: Trends in stricture management among male Medicare beneficiaries: Underuse of urethroplasty? Urology 2011; 77(2):481-485.

Breyer BN *et al.*: Multivariate analysis of risk factors for long-term urethroplasty outcome. J Urol 2010; 183(2):613-617.

Burks FN, Santucci RA: Complicated urethroplasty: A guide for surgeons. Nat Rev Urol 2010; 7(9):521-528.

Chapple C: Anterior urethral surgery: Current concepts and future directions. Eur Urol 2010; 58(1):42-45.

Ching CB *et al.*: The Cleveland Clinic experience with adult hypospadias patients undergoing repair: Their presentation and a new classification system. BJU Int 2011; 107(7):1142-1146.

Erickson BA *et al.*: The use of uroflowmetry to diagnose recurrent stricture after urethral reconstructive surgery. J Urol 2010; 184(4):1386-1390.

Lumen N *et al.*: Ventral longitudinal stricturotomy and transversal closure: The Heineke-Mikulicz principle in urethroplasty. Urology 2010; 76(6):1478-1482.

Mundy AR, Andrich DE: Urethral strictures. BJU Int 2011; 107(1): 6-26.

Myers JB, McAninch JW: Perineal urethrostomy. BJU Int 2011; 107(5):856-865.

Myers JB, McAninch JW: Surgery illustrated—Surgical atlas perineal urethrostomy. BJU Int 2011; 107(5):856-857.

Santucci R, Eisenberg L: Urethrotomy has a much lower success rate than previously reported. J Urol 2010; 183(5):1859-1862.

Schwentner C *et al.*: Anterior urethral reconstruction using the circular fasciocutaneous flap technique: Long-term follow-up. World J Urol 2011; 29(1):115-120.

Whitson JM *et al.*: Long-term efficacy of distal penile circular fasciocutaneous flaps for single stage reconstruction of complex anterior urethral stricture disease. J Urol 2008; 179(6):2259-2264.

Condiloma acuminado uretral (verrugas uretrales)

Stefanaki C *et al.*: Prognostic factors for the response to treatment in males with genital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23(10): 1156-1160.

Flebotrombosis peneana y oclusión linfática

Conkbayir I *et al.*: Superficial dorsal penile vein thrombosis (Mondor disease of the penis) involving the superficial external pudendal vein: Color Doppler sonographic findings. J Ultrasound Med 2010; 29(8):1243-1245.

Trastornos de la uretra femenina

42

Donna Y. Deng, MD, MS; Emil A. Tanagho, MD

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LA URETRA FEMENINA

ESTENOSIS URETRAL DISTAL EN LA LACTANCIA Y LA INFANCIA (ESPASMO DEL ESFÍNTER URINARIO EXTERNO) Y MICCIÓN DISFUNCIONAL

Ha habido mucha confusión acerca del sitio de obstrucción de las vías inferiores en niñas pequeñas que tienen enuresis, un chorro urinario lento e interrumpido, cistitis recurrente y pielonefritis, y en quienes, mediante la exploración, a menudo muestran reflujo vesicoureteral. El tratamiento se ha dirigido en gran medida al cuello de la vejiga, sobre bases más bien empíricas. Sin embargo, la mayoría de estas niñas tienen estenosis uretral distal congénita con espasmo secundario y esfínter externo estriado, más que obstrucción del cuello de la vejiga.

Lyon y Tanagho (1965) encontraron que el anillo uretral distal se calibra a 14 F a los dos años de edad y a 16 F entre las edades de 4 y 10 años. Aunque esa área estenósica no debe causar obstrucción desde el punto de vista hidrodinámico, casi todos los observadores están de acuerdo en que la dilatación del anillo alivia los síntomas en esos casos, lo cual resulta en la curación o mejora de la infección persistente o disfunción vesical en 80% de las pacientes (Kondo, *et al.*, 1994). Tanagho y colaboradores (1971) midieron presiones en la vejiga y la uretra proximal y media al mismo tiempo en niñas sintomáticas y encontraron presiones elevadas en reposo, algunas hasta de 200 cm de agua (normal: 100 cm de agua) en el segmento uretral medio. Los intentos por orinar causaron presiones intravesicales hasta de 225 cm de agua (normal: 30 a 40 cm de agua). Bajo efecto de curare, las presiones de cierre uretral cayeron a lo normal (40 a 50 cm de agua), lo que prueba que estas presiones de obstrucción fueron causadas por espasmo del músculo estriado del esfínter. Si se daba tratamiento al anillo uretral distal y se abatían los síntomas, los estudios repetidos de presión mostraban presiones de micción de la uretra media e intravesical normales. Por tanto, queda claro que la posible causa de los problemas urinarios en niñas pequeñas es espasmo del esfínter externo y no estenosis del cuello vesical (Smith, 1969).

Además de las infecciones recurrentes de las vías urinarias, esas pacientes tienen titubeos para empezar a orinar y chorro urinario lento, vacilante o interrumpido. Enuresis y pérdida involuntaria de orina durante el día son quejas comunes. Tal vez requieran tensión abdominal para orinar. Se encuentran pequeñas cantidades de orina residual, que alteran el mecanismo de defensa vesical. Una cistouretrografía miccional puede revelar cuello vesical abierto e hinchazón de la uretra proximal, secundaria a espasmo del esfínter externo (figura 42.1).

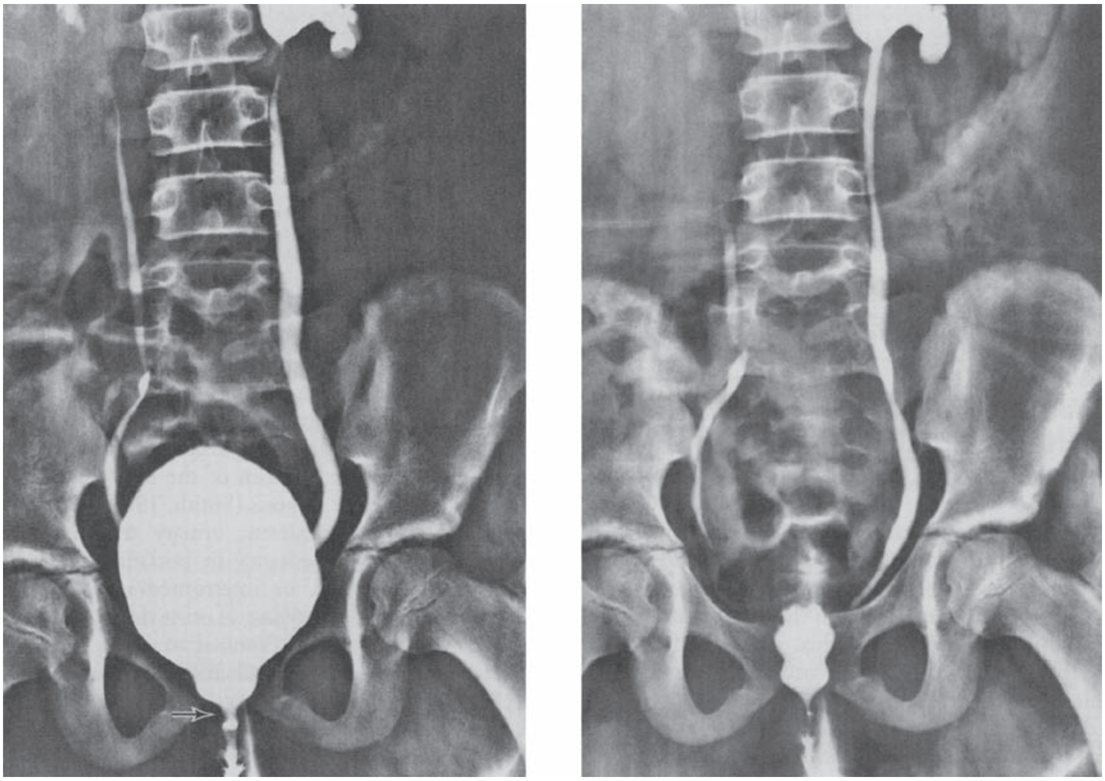
La cistouretrografía miccional puede revelar evidencia del anillo distal, pero no siempre se ven datos típicos, sobre todo si la velocidad de flujo es lenta. El diagnóstico definitivo se hace mediante burbujeo.

Por tradición, el tratamiento más simple y menos dañino ha sido la dilatación excesiva con sonda, hasta de 32 a 36 F. El anillo se rompe en sentido anterior, con cierta hemorragia. La recurrencia del anillo es rara. Los resultados de la uretrotomía interna fueron deficientes, porque la incisión de la uretra a toda su longitud no corta el esfínter externo (Kaplan, *et al.*, 1973).

En las últimas dos décadas, se ha reconocido que muchos de estos síntomas se deben a causas de obstrucción funcionales, más que neurológicas o anatómicas. Las niñas pueden alcanzar patrones adultos de control y perturbaciones urinarias, sobre todo cerca de la época en que se les entrena para usar el retrete. Esto puede causar diversos síntomas causados por la acción de orinar contra un esfínter uretral cerrado de manera voluntaria (micción disfuncional). Esto va desde obstrucción funcional grave con retención urinaria, anatomía vesical alterada y reflujo vesicoureteral (conocido como síndrome de Hinman) hasta el control incompleto de la micción menos grave. A menudo esto se acompaña con síntomas intestinales, como estreñimiento o encopresis. El tratamiento requiere reentrenamiento de la vejiga, incluidas ayuda psicológica y biorretroalimentación, además de restauración de los hábitos intestinales normales, como cambios en la dieta y laxantes.

FUSIÓN LABIAL (SINEQUIA VULVAR)

Algunas niñas con infección urinaria recurrente tienen labios menores fusionados, que indican la posibilidad de



▲ **Figura 42.1.** Estenosis uretral distal con espasmo de reflujo del esfínter uretral voluntario. ***Izquierda:*** cistouretrografía miccional que muestra reflujo vesicoureteral bilateral, cuello de la vejiga abierto y espasmo marcado del esfínter uretral estriado en la porción media de la uretra (*flecha*) secundario a estenosis uretral distal. ***Derecha:*** radiografía posmicción. La vejiga está vacía y el cuello de la vejiga abierto, pero la uretra dilatada contiene líquido radioopaco proximal a la zona estenósica. Las bacterias en la uretra, por tanto, pueden fluir de regreso a la vejiga. (Cortesía de AD Amar.)

obstrucción del flujo de orina y causan que ésta se acumule en la vagina. La aplicación local de crema de estrógeno dos veces al día por dos a cuatro semanas suele causar separación espontánea, con efectos secundarios mínimos (Aribag, 1975; Leung, *et al.*, 2005). Hay quienes abogan por la separación forzada o la disección (Christensen y Oster, 1971).

Se ve con poca frecuencia como enfermedad adquirida después de la pubertad, causada por traumatismo genital (abuso sexual, parto vaginal, cirugía y otros) (Kumar, *et al.*, 2006). En culturas donde se realiza la "circuncisión femenina", puede ser una complicación más o menos común (Adekunle, *et al.*, 1999).

ENFERMEDADES ADQUIRIDAS DE LA URETRA FEMENINA

URETRITIS AGUDA

Con frecuencia, este trastorno ocurre con gonorrea (*Neisseria gonorrhoeae*) o infección por tricomoniasis (*Trichomonas vaginalis*) en mujeres, y puede manifestarse con menos frecuencia con infección por *Chlamydia trachomatis* (casi 25% de los casos son sintomáticos). Los síntomas urinarios están a menudo presentes al inicio de la enfermedad. Cultivos y frotis establecen el diagnóstico. La curación pronta puede lograrse con antibióticos, por lo general para atacar gonorrea y clamidia, como una combinación de ceftriaxona intramuscular y acitromicina o doxiciclina oral. El tratamiento es importante, porque 40% de las mujeres con infecciones no tratadas por clamidia desarrollan enfermedad inflamatoria pélvica, que puede llevar a embarazo ectópico, dolor pélvico e infertilidad (Simms y Stephenson, 2000).

Los detergentes para baño de burbujas y algunos geles espermaticidas pueden causar vaginitis y uretritis. Pueden presentarse síntomas de irritabilidad vesical (Bass, 1968; Marshall, 1965).

URETRITIS CRÓNICA

Es uno de los problemas urológicos más comunes de las mujeres. La uretra distal por lo general alberga patógenos, y el riesgo de infección puede verse incrementado al usar pañales contaminados, por la inserción de una sonda permanente, por la dispersión de infecciones cervicales o vaginales, o mediante el coito con una pareja infectada. La inflamación uretral también puede ocurrir por el traumatismo del coito o el parto, sobre todo si hay estenosis uretral, ya sea congénita o después del parto.

Datos clínicos

La mucosa uretral está enrojecida, muy sensible y a menudo estenósica. Con frecuencia se ven áreas granulares y pueden observarse masas polipoides en sentido apenas distal al cuello de la vejiga.

A. Síntomas

Los síntomas se parecen a los de la cistitis, aunque la orina puede ser clara. Hay quejas por ardor al orinar, polaquiuria y nicturia. La paciente puede sentir incomodidad en la uretra, sobre todo al caminar.

B. Signos

La exploración puede mostrar enrojecimiento del meato, hipersensibilidad del meato y de la uretra a la palpación vaginal, y evidencia de cervicitis o vaginitis. No hay secreción uretral.

C. Datos de laboratorio

Cuando se recolecta orina de los chorros inicial y medio en contenedores separados, el primer frasco contiene pus y el segundo no (Marshall, *et al.*, 1970). Suele identificarse *Ureaplasma urealyticum* (antes se le denominaba cepa T de micoplasmas) en el primer frasco. Estos datos son similares a los de la uretritis no gonocócica (clamídica) en hombres. En el aspecto clínico, la presencia de glóbulos blancos (leucocitos) en ausencia de bacterias en un frotis o urocultivo de rutina sugiere uretritis no gonocócica. En otros casos, pueden cultivarse varias bacterias (p. ej., *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*) de los lavados uretrales y de una muestra tomada del orificio vaginal.

D. Exploración instrumental

Una sonda o *bougie à boule* puede encontrar resistencia a causa de la estenosis uretral. La panendoscopia revela enrojecimiento y aspecto granular de la mucosa (Krieger, 1988). Pueden verse pólipos inflamatorios en la porción proximal de la uretra. La cistoscopia puede mostrar inyección aumentada del trígono (trigonitis), lo que a menudo acompaña a la uretritis.

Diagnóstico diferencial

La diferenciación entre uretritis y cistitis depende del estudio bacteriológico de la orina. La panendoscopia muestra la lesión uretral. Pueden estar presentes ambas entidades. La uretritis no inflamatoria puede ser una manifestación de estresores psíquicos. Pacientes con ansiedad u otros trastornos temporales o crónicos pueden manifestar síntomas que sugieren uretritis. Como opción, mujeres con estos síntomas desde mucho tiempo antes pueden mostrarlos como una versión adulta de la disfunción miccional de la infancia (consúltese el análisis ya presentado). Es importante comprender que la disuria crónica en ausencia de una fuente bacteriológica real suele ser una manifestación de síndrome de dolor pélvico crónico (cistitis intersticial, síndrome de vejiga dolorosa).

Tratamiento y pronóstico

Las dilataciones uretrales graduales (hasta 36 F en adultos) están indicadas para estenosis uretral. Esto permite algunas contracturas inevitables. Sin embargo, la verdadera estenosis uretral no es común en las mujeres, y el diagnóstico debe confirmarse mediante cistoscopia y calibración uretral. Si la disfunción pélvica es el problema, la calibración bajo anestesia muestra uretra de calibre normal. Immergut y Gilbert (1973) prefieren uretrotomía interna (Farrar, 1980). Por lo general, la uretritis por *U. urealyticum* y la clamídica suele responder a doxiciclina o acitromicina.

URETRITIS ATRÓFICA

Después de la menopausia fisiológica (o quirúrgica), se presenta hipoestrogenismo y tienen lugar cambios atróficos en la mucosa vaginal, de modo que se vuelve seca y pálida (Smith, 1972). La vaginitis atrófica afecta a 20 a 30% de las posmenopáusicas. Tal vez se trate de una subestimación significativa, porque las mujeres no desean reportar síntomas por vergüenza o falta de conocimiento de que hay tratamientos disponibles (Johnston, 2004). Cambios similares se desarrollan en las vías urinarias inferiores, que surgen de los mismos tejidos embriológicos que los órganos reproductores femeninos. Suele verse cierta eversión de la mucosa cerca del orificio uretral, a causa de atrofia de la pared vaginal. A menudo se le diagnostica de manera errónea como carúnculo.

Datos clínicos

A. Síntomas

Muchas posmenopáusicas tienen síntomas de irritabilidad vesical (ardor, polaquiuria, tenesmo vesical) e incontinencia por tensión. La disuria puede ocurrir por el contacto de la orina con los tejidos atróficos inflamados o por la mayor incidencia de infecciones de vías urinarias en esta población. Puede haber prurito o rigidez vaginal y vulvar, secreción, dispareunia y aun oligometrorragia vaginal, sobre todo después de relaciones sexuales.

B. Signos

El epitelio vaginal es seco y pálido, con reducción de los pliegues. La mucosa en el orificio uretral suele estar enrojecida y ser hipersensible. La eversión de su labio posterior a causa de atrofia de la pared uretrovaginal es común. La vaginitis atrófica también aumenta el riesgo de infecciones de las vías urinarias, y 10 a 15% de las mujeres > 60 años tienen infecciones frecuentes de las vías urinarias.

C. Datos de laboratorio

La orina suele estar libre de microorganismos. El diagnóstico puede hacerse mediante el siguiente procedimiento: un frotis seco de células epiteliales vaginales se tiñe con solución de Lugol. El portaobjetos se lava con agua y de inmediato se examina al microscopio mientras está húmedo. En el hipoestrogenismo, las células absorben con deficiencia el iodo y se ven, por tanto, amarillas. Cuando la mucosa es normal, estas células se tiñen de color café oscuro debido a su contenido de glucógeno. El diagnóstico puede confirmarse mediante estudio de Papanicolaou. El estado posmenopáusico está relacionado con pH vaginal más elevado, reducción en la colonización vaginal con lactobacilos y mayor colonización con *E. coli*.

D. Exploración instrumental

La cistouretroscopia puede mostrar a la mucosa uretral enrojecida y granular. Puede observarse cierta estenosis uretral. Con mayor frecuencia, la mucosa en el meato está enrojecida, pero el resto de la uretra es muy normal.

▶ Diagnóstico diferencial

A la uretritis atrófica suele confundírsele con carúnculo uretral. La eversión del labio posterior del meato urinario es evidente en ambos trastornos; sin embargo, una masa vascular hipersensible no está presente en la uretritis atrófica.

▶ Tratamiento

La uretritis atrófica responde bien a tratamiento local de la vagina con estrógenos (Sturdee, 2010). Hay varias formulaciones disponibles: crema de estrógeno equino conjugado, un anillo de estradiol intravaginal de liberación sostenida que entrega una concentración baja de estradiol durante tres meses, o una tableta de dosis baja de estradiol. La aplicación local tiene la ventaja de cambio mínimo de la concentración en sangre y, por tanto, evita los efectos secundarios relacionados con hormonoterapia sistémica. No hay datos suficientes para recomendar la vigilancia endometrial anual en mujeres asintomáticas que usan estrógenos locales. Sin embargo, en el caso de quienes tienen cánceres de mama y ginecológicos, es importante la consulta con el oncólogo.

▶ Pronóstico

La crema vaginal tópica de estrógeno es un tratamiento eficaz en posmenopáusicas con infecciones recurrentes (Quinlivan, 1965). En un estudio, pacientes tratadas con la crema de estrógeno promediaron 0.5 infecciones por año, en comparación con casi 6 infecciones por año en mujeres que no fueron tratadas (Raz y Stamm, 1993).

CARÚNCULO URETRAL

Es un tumor vascular frágil, con forma de frambuesa, rojo, benigno, que afecta el labio posterior del meato urinario externo. Es raro antes de la menopausia. En el aspecto microscópico, consta de tejido conjuntivo que contiene muchas células inflamatorias y vasos sanguíneos y está cubierto por una capa epitelial (Lee, 1995).

▶ Datos clínicos

Entre los síntomas se incluyen dolor al orinar o con el coito, y oligometrorragia, aun por un leve traumatismo. En el labio posterior del meato se observa una masa sésil o pedunculada de color rojo, frágil y dolorosa a la palpación.

▶ Diagnóstico diferencial

El carcinoma de la uretra puede afectar al meato uretral. La palpación revela induración definida. La biopsia establece el verdadero diagnóstico. La uretritis atrófica suele relacionarse con una reacción polipoide del meato urinario y, en realidad, es la causa más común de masas en esta región. El diagnóstico se puede hacer al verificar el estado hipogástrico de la paciente y al comprobar una respuesta favorable al tratamiento de reemplazo de estrógenos. Debe hacerse una biopsia, si existe duda (Neilson, 1989; Young, 1996).

La trombosis de la vena uretral se presenta como una lesión azulosa, hinchada, dolorosa a la palpación, que afecta el labio posterior del meato urinario. Tiene el aspecto de hemorroides trombosadas. Por lo general, cede sin tratamiento; sin embargo, la persistencia o el dolor requieren escisión para controlar los síntomas.

▶ Tratamiento

La escisión local sólo está indicada si los síntomas resultan problemáticos.

▶ Pronóstico

El verdadero carúnculo suele curarse mediante la escisión, pero recurre en algunos casos.

▶ Prolapso de la uretra

El prolapso de la uretra femenina no es común. Sólo suele presentarse en niños o parapléjicos que sufren lesión neuromotora inferior. La mucosa uretral que protruye es una masa roja que puede volverse gangrenosa si no se reduce pronto (Kleinjan, 1996). Si una niña pequeña tiene una masa que protruye, debe diferenciarse el prolapso uretral del de un ureterocele (Fernandes, *et al.*, 1993; Valerie, *et al.*, 1999).

Después de la reducción debe hacerse la cistoscopia para descartar ureterocele. Las recurrencias son raras después de la reducción; la inflamación acompañante tal vez “fija” el tejido en el lugar a medida que avanza la curación. Si la uretra prolapsada no puede reducirse, o si recurre, debe insertarse una sonda permanente, colocarse tracción en ella, y una pieza pesada de material de sutura unida con fuerza sobre el tejido y la sonda, en sentido apenas proximal a la masa. Más adelante el tejido se descama. Con el uso de la misma técnica, puede resecarse el tejido, de preferencia con un cauterio electroquirúrgico (Devine, 1980).

FÍSTULA URETROVAGINAL

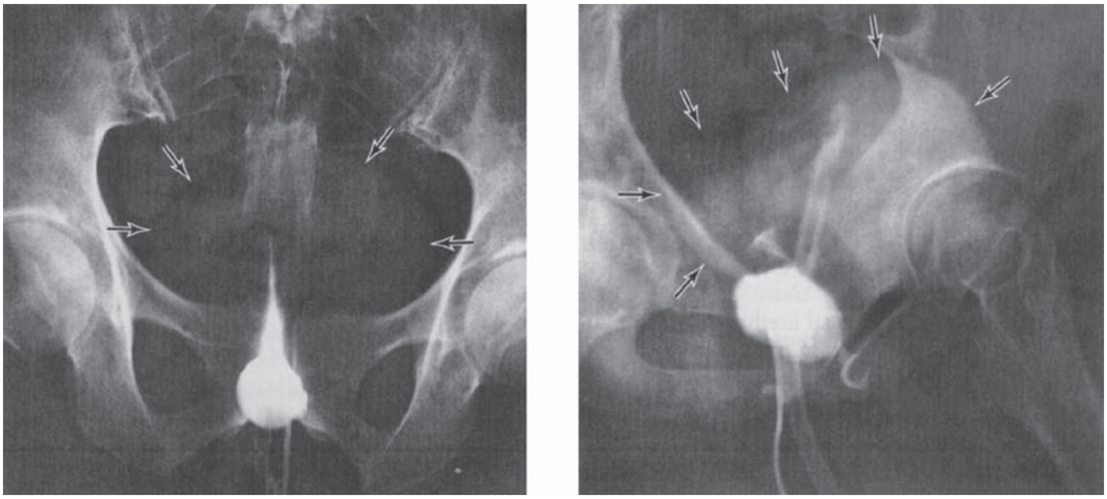
Las fístulas uretrovaginales pueden seguir a lesión local secundaria a fractura de la pelvis o lesión obstétrica o quirúrgica. Una causa común en el mundo industrializado es el traumatismo accidental en la uretra o su irrigación sanguínea en el curso de la reparación quirúrgica de un cistocele o escisión de divertículos uretrales. En el mundo en desarrollo, el parto obstruido y prolongado es la causa más común (Elkins, 1994). Otras causas pueden incluir radioterapia por carcinoma pélvico, fractura o traumatismo pélvico y neoplasmas vaginales. Por lo general, el diagnóstico puede hacerse mediante exploración física y uretroscopia. La uretroplastia vaginal está indicada. Estas cirugías pueden ser muy desafiantes a causa de la mala calidad del tejido local; a menudo, pueden requerirse dos o más procedimientos (Webster, *et al.*, 1984). Un colgajo de grasa labial de Martius puede usarse como capa de interposición para reparación de aumento y prevenir la recurrencia de la fístula.

DIVERTÍCULO URETRAL

La incidencia de diverticulación de la pared uretral es entre 0.6 y 5% (Andersen, 1967; Davis y Robinson, 1970). Los divertículos son en ocasiones múltiples o lobulados. En la mayoría de los casos suelen ser secundarios a traumatismo uretral obstétrico o infección uretral grave. Se han reportado unos cuantos casos de carcinoma en esos divertículos (Kato, 1998; Marshall, 1977; Nakamura, *et al.*, 1995). Los divertículos uretrales suelen relacionarse con ataques recurrentes de cistitis, síntomas de micción irritante y dolor uretral. (Para recordar esto, una ayuda mnemotécnica en inglés es la de las tres D: goteo [dribbling], dispareunia y disuria.) La descarga uretral purulenta se observa en ocasiones porque el divertículo infectado se vacía. En ocasiones, el divertículo puede tener el tamaño suficiente como para que la paciente lo descubra.

El diagnóstico suele hacerse al sentir una masa quística redondeada en la pared anterior de la vagina, con fuga de pus del orificio uretral cuando se aplica presión. La uretroscopia puede revelar la abertura uretral, aunque en ocasiones resulta muy difícil localizarla. La radiografía posterior a la micción en una serie urográfica puede mostrar la lesión. Se introduce una pequeña sonda para instilar el líquido radioopaco. Luego se exponen películas radiográficas apropiadas (figura 42.2). La radiografía simple puede mostrar un cálculo en el divertículo (Presman, 1964). Si estos métodos fallan, pueden usarse los siguientes procedimientos:

1. Se vacía el divertículo con las manos. Con una sonda, se instilan 5 ml de índigo carmín y 60 ml de medio de contraste en la vejiga. Se retira la sonda y se hace que la paciente empiece a orinar. Se ocluye el meato con un dedo. Esta maniobra suele causar que el divertículo se llene con la solución de prueba. Se toman radiografías apropiadas y se realiza una uretroscopia para buscar la fuga de la tinta azul de la boca del divertículo.
2. Se inserta una sonda de Davis-TeLinde (de doble globo). Este utensilio tiene el aspecto de una sonda de Foley, pero está rodeado por un segundo globo móvil. Se pasa la sonda a la vejiga y se infla el globo proximal. Mientras se ejerce tensión en la sonda, se desliza el segundo globo contra el meato urinario y se infla. Luego se inyecta medio de contraste en la sonda. El líquido radioopaco sale de la sonda a través de un agujero entre los globos y se llenan la uretra y el divertículo, después de lo cual pueden exponerse las radiografías. En ocasiones el divertículo uretral es elusivo y difícil de visualizar. La ecografía transvaginal (Baert, 1992; Mouritsent, 1996; Siegel, *et al.*, 1998; Vargas-Serrano, *et al.*, 1997) o la resonancia magnética nuclear (MRI) pélvica (Chaudhari, 2010; Debaere, *et al.*, 1995; Kim, 1993) pueden ser útiles para el diagnóstico. Se ha reportado que la MRI



▲ **Figura 42.2.** Divertículo uretral que contiene cálculo. ***Izquierda:*** radiografía simple que muestra cálculo. Las *flechas* delinean la vejiga. ***Derecha:*** divertículo lleno con líquido radioopaco instilado a través de la sonda ureteral. Vejiga delineada por las *flechas*.

es mucho más sensible para detectar divertículos que la uretrografía de doble globo (Neitlich, *et al.*, 1998), sobre todo cuando se coloca una espiral endoluminal en la vagina para mejorar la imagen periuretral (Dwarkasing, 2011). MRI es útil para evaluar divertículos uretrales, pero hay limitaciones. Un estudio de Cheng y colaboradores (2010) reveló 24% de discrepancia entre datos de MRI y quirúrgicos. Entre los ejemplos se incluyen diagnóstico erróneo del divertículo como quiste de Bartholin, absceso estéril mal diagnosticado como divertículo y omisión de detección de cáncer dentro del divertículo.

El tratamiento consiste en la remoción del saco a través de una incisión en la pared vaginal anterior, con cuidado de no lesionar la musculatura esfintérica uretral. La incisión se realiza hacia la mucosa diverticular, y el plano de la separación se sigue alrededor de todo el cuello del divertículo. El saco diverticular se escinde por completo y se repara el defecto de la uretra. Debe dejarse una cistostomía suprapúbica o una sonda uretral en el lugar 2 a 3 semanas después de la escisión quirúrgica del divertículo.

El resultado suele ser bueno, a menos que el divertículo esté localizado de tal manera que la escisión lesione el mecanismo esfintérico urinario externo. En unos cuantos casos, puede desarrollarse una fístula uretrovaginal. Si la fístula no se cierra con un drenado adecuado, la reparación quirúrgica es necesaria 2 a 3 meses más tarde.

ESTENOSIS URETRAL

La estenosis orgánica verdadera de la uretra femenina adulta no es común. (La obstrucción uretral funcional es más frecuente, a causa de la disfunción del piso pélvico.) Puede ser congénita o adquirida. El traumatismo del coito y, sobre todo, del parto puede llevar a fibrosis periuretral con contractura, o es posible que el cirujano cause la estenosis durante la reparación vaginal. Puede ser secundaria a uretritis aguda o crónica.

Los titubeos persistentes al empezar a orinar y un flujo urinario lento son los principales síntomas de estenosis. Ardor, polaquiuria, nicturia y dolor uretral pueden producirse a partir de uretritis o cistitis secundaria. Si hay infección secundaria de la vejiga, se encuentran pus y bacterias en la orina. Una sonda muy grande (22F) sólo puede pasar a la vejiga con dificultad. La uretroscopia puede mostrar el punto de estrechamiento y revelar evidencia de uretritis. A menudo, la cistoscopia revela trabeculación (hipertrofia) de la pared vesical.

La cistitis crónica puede causar síntomas similares, pero el análisis de orina revela evidencia de infección. El cáncer de la uretra causa estrechamiento progresivo de ese conducto, pero la induración y la infiltración del mismo se encuentran en la exploración vaginal. La panendoscopia con biopsia establece el diagnóstico. El tumor vesical que afecta el cuello de la vejiga causa titubeo y alteraciones en el chorro urinario. La cistoscopia y la biopsia son definitivas. La uretritis crónica suele acompañar a la estenosis uretral; cualesquiera de las dos puede ser primaria. La cistitis recurrente o crónica suele ser secundaria a estenosis.

El tratamiento consiste en dilatación uretral gradual (hasta 36F) a intervalos semanales. La extensión un poco excesiva es necesaria, porque ocurre cierta contractura después de que se descontinúa el tratamiento. También deben aplicarse medidas para combatir uretritis y cistitis. Hay quienes proponen la uretrotomía interna (Essenhigh, 1968). Con la sobredilatación adecuada de la uretra y tratamiento específico de la uretritis que suele estar presente, el pronóstico es bueno. Puede realizarse la uretroplastia normal con índices elevados de éxito en casos que no responden a las dilataciones uretrales (Onol, 2011).

BIBLIOGRAFÍA

Estenosis uretral distal

Immergut MA, Gilbert EC: Internal urethrotomy in recurring urinary infections in girls. J Urol 1973; 109:126.

Kaplan GW *et al.*: A blind comparison of dilatation, urethrotomy and medication alone in the treatment of urinary tract infection in girls. J Urol 1973; 109:917.

Kondo A *et al.*: Functional obstruction of the female urethra: Relevance to refractory bed wetting and recurrent urinary tract infection. Neurourol Urodyn 1994; 13(5):541-546.

Lyon RP, Marshall S: Urinary tract infections and difficult urination in girls: Long-term follow-up. J Urol 1971; 105:314.

Smith DR: Critique on the concept of vesical neck obstruction in children. JAMA 1969; 207:1686.

Tanagho EA *et al.*: Spastic external sphincter and urinary tract infection in girls. Br J Urol 1971; 43:69.

Fusión labial (sinequia vulvar)

Adekunle AO *et al.*: Female genital mutilation—Postcircumcision vulval complications in Nigerians. J Obstet Gynaecol 1999; 19:632.

Aribarg A: Topical oestrogen therapy for labial adhesions in children. Br J Obstet Gynaecol 1975; 82:424.

Christensen EH, Oster J: Adhesions of labia minora (synechia vulvae) in childhood: A review and report of fourteen cases. Acta Paediatr Scand 1971; 60:709.

Kumar RK *et al.*: Labial adhesions in pubertal girls. Arch Gynecol Obstet 2006; 273:243.

Leung AK *et al.*: Treatment of labial fusion with topical estrogen therapy. Clin Pediatr (Phila) 2005; 44:245.

Uretritis aguda

Bass HN: “Bubble bath” as an irritant to the urinary tract of children. Clin Pediatr 1968; 7:174.

Marshall S: The effect of bubble bath on the urinary tract. J Urol 1965; 93:112.

Simms I, Stephenson JM: Pelvic inflammatory disease epidemiology: What do we know and what do we need to know? Sex Transm Infect 2000; 76:80.

Uretritis crónica

Bruce AW *et al.*: Recurrent urethritis in women. Can Med Assoc J 1973; 108:973.

Farrar DJ *et al.*: An evaluation of Otis urethrotomy in female patients with recurrent urinary tract infections: A review after 6 years. Br J Urol 1980; 52:68.

Krieger JN *et al.*: Evaluation of chronic urethritis: Defining the role for endoscopic procedures. Arch Intern Med 1988; 148:703.

Marshall S *et al.*: Nonspecific urethritis in females. Calif Med 1970; 112:9.

Simpson T *et al.*: Vaginal douching among adolescent and young women: More challenges than progress. J Pediatr Adolesc Gynecol 2004; 17:249.

Uretritis atrófica

Johnston SL *et al.*: The detection and management of vaginal atrophy. J Obstet Gynaecol Can 2004; 26:503.

Quinlivan LG: The treatment of senile vaginitis with low doses of synthetic estrogens. Am J Obstet Gynecol 1965; 92:172.

Raz R, Stamm WE: A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med 1993; 329:753.

Smith P: Age changes in the female urethra. Br J Urol 1972; 44:667.

Sturdee DW, Panay N: Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. Climacteric 2010; 13:509.

Carúnculo uretral

Lee WH *et al.*: The aetiology of postmenopausal bleeding—A study of 163 consecutive cases in Singapore. Singapore Med J 1995; 36: 164.

Neilson D *et al.*: Squamous intra-epithelial neoplasia presenting as a urethral caruncle. Br J Urol 1989; 64:200.

Young RH *et al.*: Urethral caruncle with atypical stromal cells simulating lymphoma or sarcoma—A distinctive pseudoneoplastic lesion of females. A report of six cases. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1190.

Prolapso de la uretra

Devine PC, Kessel HC: Surgical correction of urethral prolapse. J Urol 1980; 123:856.

Fernandes ET *et al.*: Urethral prolapse in children. Urology 1993; 41: 240.

Kleinjan JH, Vos P: Strangulated urethral prolapse. Urology 1996; 47:599.

Valerie E *et al.*: Diagnosis and treatment of urethral prolapse in children. Urology 1999; 54:1082.

Fístula uretrovaginal

Creatsas G *et al.*: Reconstruction of urethrovaginal fistula and vaginal atresia in an adolescent girl after an abdominoperineal-vaginal pull-through procedure. Fertil Steril 1997; 68:556.

Elkins TE: Surgery for the obstetric vesicovaginal fistula: A review of 100 operations in 82 patients. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1108.

Webster GD *et al.*: Urethrovaginal fistula: A review of the surgical management. J Urol 1984; 132:460.

Divertículos uretrales

Andersen MJ: The incidence of diverticula in the female urethra. J Urol 1967; 98:96.

Baert L *et al.*: Endovaginal sonography: New diagnostic approach for urethral diverticula. J Urol 1992; 147:464.

Chaudhari VV *et al.*: MR imaging and US of female urethral and periurethral disease. Radiographics 2010; 30:1857.

Chung DE *et al.*: Urethral diverticula in women: Discrepancies between magnetic resonance imaging and surgical findings. J Urol 2010; 183:2265.

Davis BL, Robinson DG: Diverticula of the female urethra: Assay of 120 cases. J Urol 1970; 104:850.

Debaere C *et al.*: MR imaging of a diverticulum in a female urethra. J Belge Radiol 1995; 78:345.

Dwarkasing RS *et al.*: MRI evaluation of urethral diverticula and differential diagnosis in symptomatic women. AJR Am J Roentgenol 2011; 197:676.

Elik M: Diverticulum of the female urethra: A new method of ablation. J Urol 1957; 77:243.

Kato H *et al.*: Carcinoembryonic antigen positive adenocarcinoma of a female urethral diverticulum: Case report and review of the literature. Int J Urol 1998; 5:291.

Kim B *et al.*: Diagnosis of urethral diverticula in women: Value of MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1993; 161:809.

Marshall S, Hirsch K: Carcinoma within urethral diverticula. Urology 1977; 10:161.

Mouritsen L, Bernstein I: Vaginal ultrasonography: A diagnostic tool for urethral diverticulum. Acta Obstet Gynecol Scand 1996; 75:188.

Nakamura Y *et al.*: A case of adenocarcinoma arising within a urethral diverticulum diagnosed only by the surgical specimen. Gynecol Obstet Invest 1995; 40:69.

Neitlich JD *et al.*: Detection of urethral diverticula in women: Comparison of a high resolution fast spin echo technique with double balloon urethrography. J Urol 1998; 159:408.

Presman D *et al.*: Calculus formation within a diverticulum of the female urethra. J Urol 1964; 91:376.

Siegel CL *et al.*: Sonography of the female urethra. AJR Am J Roentgenol 1998; 170:1269.

Vargas-Serrano B *et al.*: Transrectal ultrasonography in the diagnosis of urethral diverticula in women. J Clin Ultrasound 1997; 25:21.

Estenosis uretral

Essenhigh DM *et al.*: A study of the bladder outlet in lower urinary tract infections in women. Br J Urol 1968; 40:268.

Onol FF *et al.*: Techniques and results of urethroplasty for female urethral strictures: Our experience with 17 patients. Urology 2011; 77: 1318.

43

Trastornos del desarrollo sexual

Laurence S. Baskin, MD

Lo que define la sexualidad es una interacción compleja entre la conformación genética, los estímulos ambientales y las influencias culturales. El origen de la sexualidad se presenta en el momento de la concepción, cuando el material genético de dos fuentes de sexo opuesto coalescen en un nuevo individuo. Desde ese momento, la diferenciación sexual ocurre mediante un proceso muy organizado. Los cromosomas y autosomas sexuales determinan el desarrollo de gónadas; éstas, a su vez, producen hormonas, que luego dirigen el desarrollo de los órganos genitales internos y externos. Los trastornos del desarrollo sexual (DSD) o de su diferenciación surgen de las anormalidades en los cromosomas, el desarrollo gonadal, o la producción y actividad hormonal.

Pacientes con DSD se vuelven evidentes: 1) durante el periodo inmediato posterior al parto, porque tienen órganos genitales ambiguos o un fenotipo discordante del genotipo encontrado en el momento de la amniocentesis; 2) porque tienen desarrollo puberal inapropiado; 3) porque presentan desarrollo puberal demorado, o 4) más adelante en la vida, porque tienen infertilidad.

DIFERENCIACIÓN SEXUAL NORMAL

Sexo cromosómico

El material genético necesario para el desarrollo del fenotipo masculino suele localizarse en el brazo corto del cromosoma Y (Wilson, *et al.*, 1981). El gen o la región que determina el sexo y que tiene un papel crítico en el cromosoma Y es la región SRY. Los productos de la cascada genética de SRY dirigen el desarrollo de los testículos al interactuar con otros genes, como *SOX-9* (Conte y Grumbach, 2007). La información genética que se sabe que es necesaria para el desarrollo masculino y femenino más allá de la diferenciación gonadal está localizada en el cromosoma X y en los autosomas.

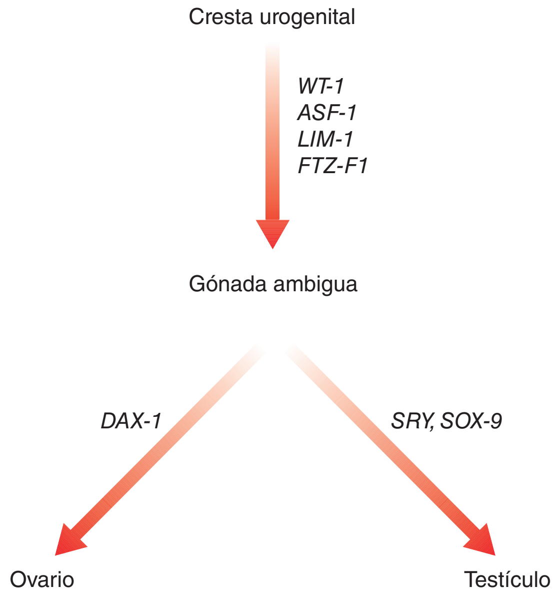
Diferenciación gonadal

Las gónadas se desarrollan a partir de las crestas urogenitales (figura 43.1), que se forman durante la cuarta semana de gestación mediante la proliferación del epitelio celómico y la condensación del mesénquima subyacente a lo largo del mesonefros. Las células germinativas, localizadas en el endodermo del saco vitelino, migran a las crestas gonadales. En la etapa temprana del desarrollo, la gónada es ambigua y tiene la capacidad de formar testículos u ovarios. De la semana 6 a la 7 de gestación, por lo menos cuatro genes diferentes, el gen supresor del tumor de Wilms (*WT-1*), el factor 1 FushiTarza (*FTZ-F1*), el factor 1 esteroidogénico (*SF-1*) y *LIM-1*, inducen el desarrollo de los testículos. Las células germinativas primordiales se diferencian en las células de Sertoli y las de Leydig relacionadas, que se agregan en cordones espermatogénicos. El tejido mesenquimatoso liso se condensa en una capa gruesa, la túnica albugínea, que rodea a los testículos y separa su conexión con el epitelio celómico, con lo que previene mayor migración de las células mesonéfricas a los testículos.

El concepto clásico es que el fenotipo femenino es la vía de desarrollo predeterminada en ausencia de la cascada SRY. Ahora se sabe que por lo menos un gen, el inversor del sexo sensible a la dosis (*DAX-1*), es esencial para el desarrollo ovárico. *DAX-1* está localizado en el brazo corto del cromosoma X. Los productos genéticos de *SRY* y *DAX-1* compiten para estimular las proteínas reguladores agudas esteroidogénicas (StAR). Las proteínas StAR son el primer paso en la esteroidogenia, lo que facilita la conversión de colesterol en pregnenolona. En el hombre XY normal, *SRY* supera al gen *DAX-1* funcional, estimulando el desarrollo testicular y la posterior producción de testosterona. En la mujer XX normal, dos genes *DAX-1* están presentes con una *SRY* competidora, lo que reduce StAR y, por tanto, inhibe el desarrollo testicular, lo que produce desarrollo ovárico. En los ovarios fetales, las células germinativas se diferencian y se detienen en la última fase de la profase meiótica, formando los ovocitos. Las células de las crestas genitales se desarrollan en células granulosas, que rodean los ovocitos y completan la formación de los ovarios.

Hormonas

A las 3.5 semanas de gestación, el sistema de Wolf aparece como dos conductos longitudinales que se conectan en sentido craneal a los mesonefros y que drenan, en sentido



▲ **Figura 43.1.** Genes determinantes del sexo que intervienen en el desarrollo de testículos y ovarios.

caudal, en el seno urogenital (figura 43.2). Casi en la sexta semana de gestación, el conducto de Müller se desarrolla a partir de una evaginación del epitelio celómico, apenas lateral al conducto de Wolff.

De la semana 8 a la 9 de gestación, las células de Sertoli de los testículos fetales secretan una glucoproteína, la sustancia inhibidora del conducto de Müller (MIS), una hormona antimülleriana. Esta proteína induce la regresión de los conductos de Müller a través de la disolución de la membrana basal y la condensación de células mesenquimatosas alrededor del conducto de Müller. Debido a que MIS actúa de manera local, la regresión del conducto de Müller sólo ocurre en el lado ipsilateral del testículo fetal, produciendo esta hormona. MIS también induce la formación de túbulos seminíferos y mayor diferenciación del testículo. En la semana 9 o 10 de gestación, aparecen las células de Leydig en el testículo y empieza a sintetizarse la testosterona. Esta hormona transforma el conducto de Wolff en el conducto genital masculino, que queda completo para el final de la semana 11 de la gestación.

Al principio de la novena semana de gestación, la testosterona también induce el desarrollo de los órganos genitales externos (figura 43.3) a partir del tubérculo genital, el seno urogenital y los primordios genitales (Jirasek, *et al.*, 1968). En el nivel molecular, la enzima microsómica 5α-reductasa tipo 2 convierte la testosterona en 5α-dihidrotestosterona (DHT), para la completa diferenciación del pene con una uretra y un glande tipo masculino (Wilson, *et al.*, 1993). La testosterona se disocia de su proteína portadora en el plasma y entra en las células mediante difusión pasiva. Una vez en la célula, la testosterona se fija al receptor de andrógenos (AR) e induce cambios en la conformación, protegiéndola de la degradación mediante enzimas proteolíticas. Este cambio conformacional también es necesario para la dimerización de AR, la fijación a DNA y la activación de la transcripción; todo esto es necesario para la expresión de la testosterona. La fijación de andrógenos también desplaza las proteínas de choque de calor, tal vez al aliviar las restricciones sobre la dimerización del receptor o la fijación de DNA. Después de entrar en el núcleo, el complejo AR se fija entonces a las secuencias reguladoras de DNA del elemento de respuesta androgénico dentro de los genes con respuesta a andrógeno y las activa. DHT también se fija a AR, con actividad androgénica mejorada, en parte debido a su lenta velocidad de disociación de AR.

DHT se fija entonces a receptores nucleares, que forman un complejo que regula la transformación de estos tejidos en el glande y la uretra peneana y cavernosa, las glándulas de Cowper, la próstata y el escroto. Entre la semana 28 y 37 de gestación, empieza el descenso testicular al escroto. Aunque no se comprende por completo el mecanismo de este proceso, depende de manera clara de andrógenos.

▶ Desarrollo de los órganos genitales femeninos

Los órganos genitales internos femeninos se desarrollan a partir de los conductos de Müller. Sin las hormonas producidas por los testículos, los conductos de Wolff tienen una regresión en la semana 9 de gestación. Al mismo tiempo, los conductos de Müller empiezan a diferenciarse; las partes craneales forman las trompas de Falopio, mientras que las partes caudales se fusionan para formar el útero, el cuello uterino y la parte superior de la vagina. Al mismo tiempo, los órganos genitales externos definidos como la parte inferior de la vagina, el vestíbulo, las glándulas de Bartholin y Skene, el clítoris y los labios menores y mayores se desarrollan a partir del seno urogenital y los tubérculos genitales. Al igual que el testículo, el ovario realiza un descenso transabdominal parcial. Sin embargo, no ocurre el descenso transinguinal del ovario, por lo que queda debajo del borde de la pelvis menor. El papel del estrógeno en la diferenciación del fenotipo femenino queda poco claro.

▶ Desarrollo de los órganos genitales externos masculinos

La formación de los órganos genitales externos masculinos es un proceso de desarrollo complejo que incluye la programación genética de SRY, la diferenciación celular, la señalización hormonal, la actividad enzimática y el remodelado de tejido. Al final del primer mes de gestación, el intestino posterior y el futuro sistema urogenital alcanzan la superficie ventral del embrión en la membrana cloacal. El tabique urorrectal divide esta membrana en una mitad posterior, o anal, y una anterior, la membrana urogenital. Tres protuberancias aparecen alrededor de la última. La más cefálica es el tu-

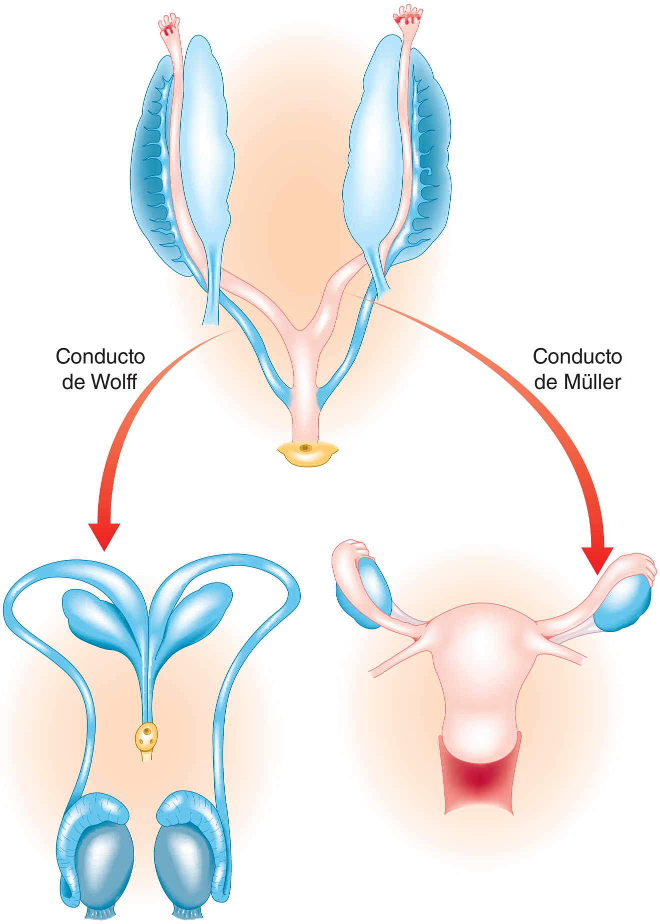
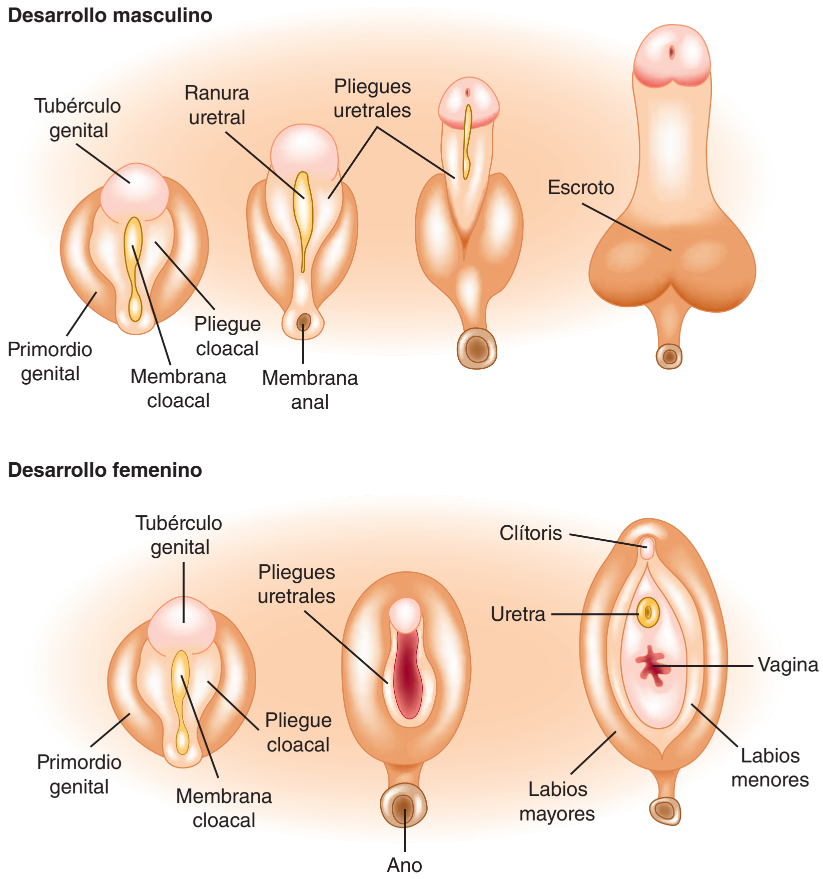


Figura 43.2. Esquema del desarrollo de los órganos genitales internos y externos masculinos (conducto de Wolff) y femeninos (conducto de Müller), a partir de un origen común.

bérculo genital. Los otros dos, los primordios genitales, flanquean la membrana urogenital a cada lado. Hasta este punto, los órganos genitales masculinos y femeninos son, en esencia, indistinguibles. Bajo la influencia de la testosterona, como respuesta a un cúmulo de lutropina de la hipófisis, tiene lugar la masculinización de los órganos genitales externos. Uno de los primeros signos de masculinización es un aumento en la distancia entre el ano y las estructuras genitales, seguida por la elongación del falo, la formación de la uretra peneana a partir de la ranura uretral, y el desarrollo del prepucio.

En la semana 8 de gestación, los órganos genitales externos continúan en el estado de indiferenciación. La ranura uretral en la superficie ventral del falo se encuentra entre los pliegues pareados uretrales. La uretra peneana se forma como resultado de la fusión de los bordes mediales de los pliegues uretrales endodérmicos. A medida que progresa el desarrollo, los bordes ectodérmicos de la ranura uretral empiezan a fusionarse para formar el rafé medio (figura 43.4A). Entre las semanas 11 y 12, el surco coronal separa al glande del tallo del pene. Antes de la semana 16, los pliegues uretrales se han fusionado por completo en la línea media del vientre del tallo peneano (figura 43.4B). Obsérvese la curvatura peneana ventral normal, que se presenta durante el desarrollo y se resuelve antes de la semana 20 (figura 43.4C).

Durante este periodo, también completa su formación la uretra del glande, que consta de un tubo recubierto con epitelio plano estratificado diferente de la uretra anterior con recubrimiento urotelial. El mecanismo para la formación de la uretra del glande sigue causando controversia. Las evidencias sugieren dos posibles explicaciones (figura 43.5): 1) diferenciación celular endodérmica, donde la uretra del glande se forma por una extensión del epitelio del seno urogenital que


Desarrollo masculino
Tubérculo genital
Ranura uretral
Pliegues uretrales
Escroto
Primordio genital
Pliegue cloacal
Membrana cloacal
Membrana anal
Desarrollo femenino
Tubérculo genital
Pliegues uretrales
Clítoris
Uretra
Vagina
Pliegue cloacal
Primordio genital
Membrana cloacal
Labios mayores
Labios menores
Ano

▲ **Figura 43.3.** Diferenciación de los órganos genitales externos masculinos y femeninos desde la etapa indiferenciada hasta la plena diferenciación (8 a 16 semanas). (Ilustraciones de Dr Hiep Nguyen.)

se somete a transdiferenciación (Kurzrock, *et al.*, 1999), y 2) intrusión primaria del tejido ectodérmico de la piel del glande. El análisis histológico de un corte transversal en la semana 24 de gestación revela desarrollo peneano completo (figuras 43.6A.H). Obsérvese la amplia inervación neuronal justo arriba de la túnica de los cuerpos cavernosos. La reconstrucción tridimensional del pene masculino fetal ilustra la distribución neuronal extensa (figura 43.7). Obsérvese la densidad nerviosa en el glande (figuras 43.7E y F).

Estudios anatómicos e inmunohistoquímicos abogan por la nueva teoría de la diferenciación endodérmica, que muestra que el epitelio de toda la uretra tiene su origen en el seno urogenital. Toda la uretra macroscópica, incluida la uretra del glande, está formada por el crecimiento dorsal de la placa uretral en el tubérculo genital y el crecimiento ventral y la fusión de los pliegues uretrales. Bajo la inducción mesenquimatosa apropiada, el urotelio tiene la capacidad de diferenciarse en un fenotipo plano estratificado con tinción característica de queratina, lo que explica el tipo celular del glande.

El futuro prepucio se está formando al mismo tiempo que la uretra y es dependiente del desarrollo uretral normal. Casi en la octava semana de gestación, los pliegues prepuciales bajos aparecen a ambos lados del tallo peneano, que se unen en sentido dorsal para formar un borde plano en el extremo proximal de la corona. El borde no rodea por completo al glande porque está bloqueado en la parte ventral por desarrollo incompleto de la uretra del glande. Por tanto, el pliegue prepucial se transporta en sentido distal al crecimiento activo del mesénquima entre él y la lámina del glande. El proceso continúa hasta que el pliegue prepucial (prepucio), cubre todo el glande, formando una costura de línea media (figura 43.4D). La fusión suele estar presente al nacer, pero la descamación posterior de la fusión epitelial permite la

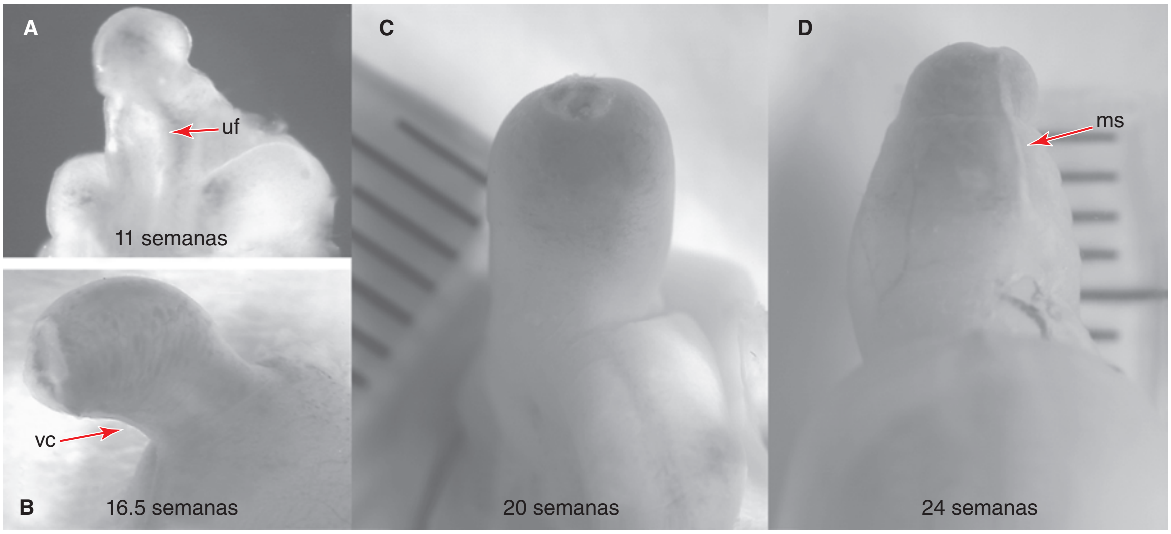

A
uf
11 semanas
B
vc
16.5 semanas
C
20 semanas
D
ms
24 semanas

Figura 43.4. Órganos genitales externos de un feto masculino humano. ***A:*** 11 semanas. Obsérvese que la uretra está abierta y que el pliegue uretral (uf) y la ranura son prominentes en la vista de transiluminación del falo. ***B:*** 16.5 semanas. Obsérvese la curvatura ventral (vc) normal, además del prepucio, que está formado casi por completo. ***C:*** a las 20 semanas de gestación, el desarrollo peneano y uretral parece completo, con el prepucio cubriendo el glande y la curvatura peneana en estado de resolución. ***D:*** a las 24 semanas, el prepucio cubre todo el glande. Obsérvese la sutura en la línea media (ms). Obsérvese también la progresión de la curvatura natural a un falo recto durante el desarrollo.

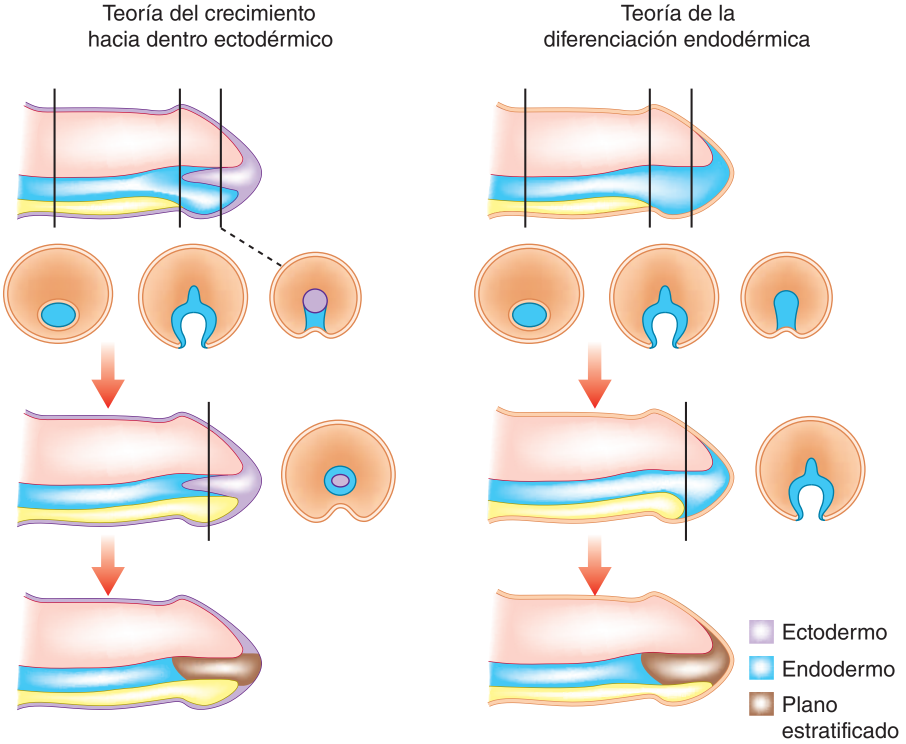
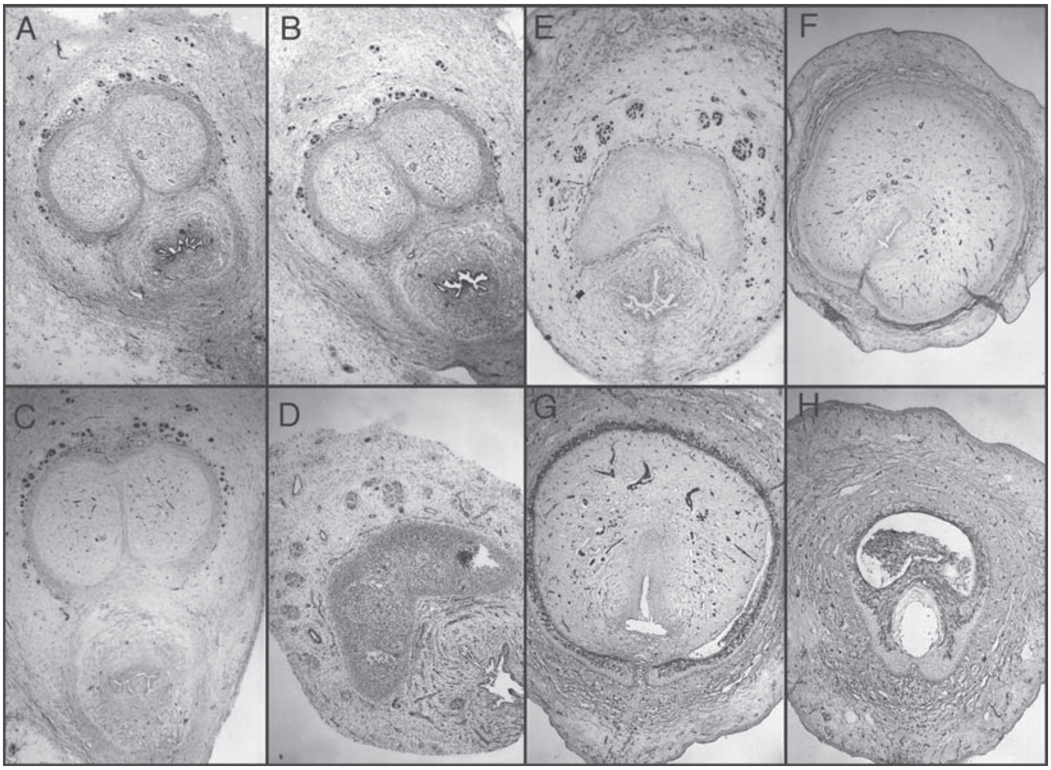

Teoría del crecimiento hacia dentro ectodérmico
Teoría de la diferenciación endodérmica
Ectodermo
Endodermo
Plano estratificado

Figura 43.5. Teorías del desarrollo peneano de la uretra humana. La teoría del crecimiento hacia dentro descrita en la mayor parte de los libros de embriología postula que la uretra del glande está formada por crecimientos internos de la epidermis. Datos más recientes apoyan la formación de toda la uretra mediante la sola diferenciación endodérmica.



▲ **Figura 43.6.** Pene fetal humano normal, 24 semanas ***(A–H)***. Los cortes histológicos transversos muestran la ubicación inmunohistoquímica con el marcador neuronal S100 (25×). Obsérvese la ubicación del marcador neuronal S100 (tinción oscura) rodeando por completo los cuerpos cavernosos hasta la unión con el cuerpo esponjoso uretral a lo largo del tallo, excepto en la posición de las 12 horas en una carátula de reloj imaginaria ***(A–D)***. En el pene proximal, en el punto donde los cuerpos cavernosos se dividen en dos ***(E)*** y continúan de una manera lateral inferior y adyacente a las ramas púbicas, los nervios se localizan en un área triangular imaginaria en las posiciones de las 11 y la 1, en la carátula del reloj. En este punto ***(E)***, los nervios alcanzan su mayor distancia vertical a partir del cuerpo cavernoso (casi la mitad del diámetro del cuerpo cavernoso) y continúa ***(F–G)*** en una formación más ajustada en las posiciones de las 11 y la 1, alejados de la uretra.

retracción del prepucio. Si los pliegues genitales no llegan a fusionarse, los tejidos prepuciales no se forman en sentido ventral; por tanto, en el hipospadias, el tejido prepucial está ausente en la parte ventral y es excesivo en sentido dorsal.

▶ Trastornos de diferenciación sexual

Los trastornos de diferenciación sexual se dividen en las tres categorías que se describen a continuación.

A. Trastornos del sexo cromosómico

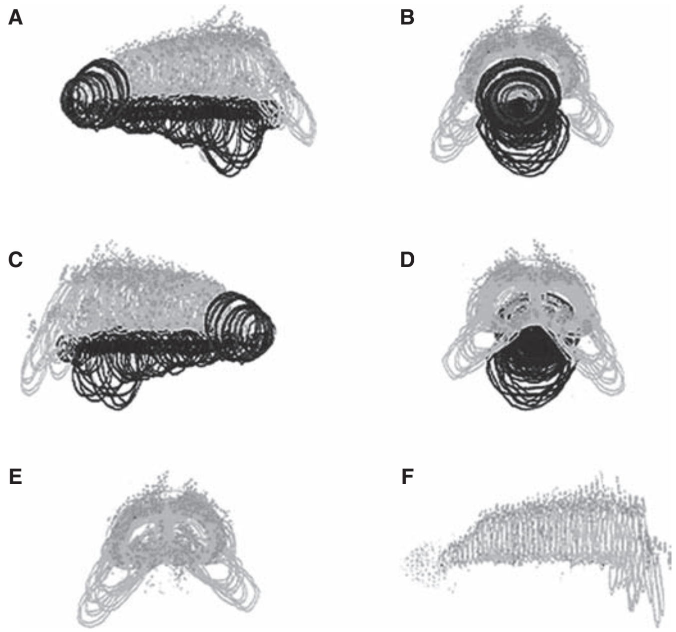
Se debe a anormalidades en la cantidad o estructura de los cromosomas sexuales. Estas anormalidades pueden surgir de la falta de disyunción, eliminación, rompimiento, reorganización o translocación de material genético en estos cromosomas. Estos trastornos se presentan en el cuadro 43.1.

B. Trastornos del sexo gonadal

Se deben a anormalidades en el desarrollo de las gónadas. En estos trastornos, el cariotipo es normal (46,XX o 46,XY). Sin embargo, las mutaciones en los cromosomas sexuales o autosomas, teratógenos o traumatismos de las gónadas interfieren con su desarrollo normal. Estos trastornos se presentan en el cuadro 43.2.

C. Trastornos del sexo fenotípico

Se deben a anormalidades en la producción o actividad hormonal. Las etiologías incluyen síntesis defectuosa de las gónadas, producción anormal por parte de las glándulas suprarrenales, presencia de fuentes exógenas, o anormalidades en la actividad del receptor. Estos trastornos se presentan en el cuadro 43.3.



▲ **Figura 43.7.** Pene fetal humano normal, 45 semanas de gestación. Cuatro vistas de una reconstrucción generada por computadora tridimensional (***A***, vista lateral; ***B***, frontal; ***C***, lateral; ***D***, trasera; ***E***, frontal [sin uretra]; ***F***, lateral [sin uretra]). Obsérvense los nervios a lo largo del exterior de la túnica de los cuerpos cavernosos, y su ausencia en la posición de las 12 horas en una carátula de reloj imaginaria. Obsérvese la impresionante inervación del glande en *E* y *F*.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON ÓRGANOS GENITALES AMBIGUOS

El diagnóstico exacto de un paciente con órganos genitales ambiguos es un proceso desafiante. Con base en el diagnóstico, se toman decisiones acerca de la asignación de género, que tienen un gran impacto, no sólo en el paciente sino también en la familia de éste (Daaboul y Frader, 2001; Morland, 2001; Conte y Grumbach, 2007). En casi todas las sociedades, la norma aceptada es dos sexos, hombre o mujer. Cuando un nuevo bebé llega y no puede proclamarse de inmediato si es un niño o una niña, una celebración anticipada se vuelve un dilema familiar que provoca tensión. Con la amniocentesis prenatal y la ecografía de rutina, es común que se determine el sexo antes de nacer. Esto puede llevar a trauma emocional cuando el genotipo conocido y anticipado no coincide con el fenotipo del recién nacido. Más aún, en casos como la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) con pérdida de sal, el diagnóstico exacto salva la vida.

▶ Antecedentes

Una toma de antecedentes detallada es de gran importancia. Debido a que muchos trastornos, como el síndrome de hombre XX y el hermafroditismo verdadero son hereditarios, deben explorarse con todo cuidado los antecedentes familiares en busca de individuos con afectaciones similares, muerte sin explicación durante la infancia, infertilidad, amenorrea e hirsutismo. Más aún, deben evaluarse los fármacos ingeridos durante el embarazo (como los progestágenos) y signos virilizantes en la madre durante el embarazo.

▶ Exploración física

El abdomen y el recto deben palparse con cuidado en busca de estructuras de línea media como un útero. Estas exploraciones proporcionan información relacionada con la presencia de derivados del conducto de Müller. Otros datos físicos útiles son deshidratación, problemas de crecimiento, pigmentación (en pacientes con CAH que pierde sal), y la presencia de otras anomalías relacionadas como soplos cardiacos o cuello membranoso (en pacientes con síndrome de Turner o de Klinefelter).

Es importante palpar si hay gónadas en el pliegue labioescrotal o el escroto. Debido a que los ovarios no descienden, es probable que sean testículos y, por tanto, improbable que representen un caso de DSD 46,XX (pseudohermafroditismo femenino). Con base en la presencia o ausencia de las gónadas, puede seguirse un algoritmo para el diagnóstico diferencial de pacientes con órganos genitales ambiguos (figura 43.8). Es importante observar el tamaño del falo (cuadro 43.4) y la ubicación del meato uretral (Camurdan, *et al.*, 2007). En cualquier paciente con criptorquidia bilateral o unilateral con hipospadias deben sospecharse anormalidades de la diferenciación sexual. Como ya se indicó, otros datos físicos útiles son hiperpigmentación de la areola y el pliegue labioescrotal, común en pacientes con CAH.

Cuadro 43.1. Trastornos de sexo cromosómico.

Trastorno	Patología	Cromosomas	Incidencia	Gónadas	Órganos genitales internos	Órganos genitales externos	Otras características	Riesgo de cáncer	Tratamiento
47,XXY (síndrome de Klinefelter)	Cromosoma X adicional	47,XXY 46,XY/47,XXY	1 en 500	Testículo hializado Sin espermatogénesis	Conducto de Wolff	Hombre	Ginecomastia Estatura elevada Retardo mental leve FSH/LH elevadas Testosterona baja Estradiol elevado Infertilidad	Mamas Células germinativas extragonadales	Andrógenos suplementarios Cirugía para ginecomastia marcada
Hombre XX (reverso de sexo XX)	No hay cromosoma Y. Por lo general TDF (+)	46,XX	1 en 20 000 a 24 000	Testículo hializado Sin espermatogénesis	Conducto de Wolff	Hombre	Ginecomastia Estatura corta Incremento en incidencia de hipospadias Estado mental normal Puede ser familiar	Raro en células germinativas	Igual que Klinefelter
45,X (síndrome de Turner)	Ausencia de cromosoma X	45,X 46,XX/45,X Mismos elementos que contienen cromosoma Y	1 en 2 700	Gónadas en bandas sin células germinativas	Conducto de Müller	Mujer inmadura	Estatura corta Poco desarrollo mamario Cuello membranoso y otras anomalías somáticas Anomalías cardiovasculares (coartación) Anomalías renales (en herradura o malrotación) Enfermedad autoinmunitaria (hipotiroidismo, diabetes) Infertilidad Amenorrea	Células germinativas Mosaico de cromosoma Y	Estrógeno suplementario Extirpación de las gónadas en el mosaico de cromosoma Y
45,X/46,XY DSD (disgenesia gonadal mixta)	Virilización incompleta y regresión de Müller	45,X/46,XY (70%) Mosaico no detectado		Un testículo (por lo general no descendido) y gónadas en bandas	Conductos de Wolff y Müller	Por lo general, 60% de ambiguos criados como mujeres	Características somáticas como 45,X	Células germinativas	Mujer: —Gonadectomía profiláctica Hombre: —Extirpación de gónadas en bandas —Testículo intraabdominal escindido a menos que se le reubique y no esté presente una estructura de Müller ipsilateral
DSD ovotesticular (hermafrodita verdadero)	Desconocido	46,XX (70%) 46,XY (10%) Mosaico	Desconocido	Ovotestículos bilaterales Ovotestículo y ovario o testículo (40%) Un ovario y un testículo (40%)	Conductos de Wolff y Müller	Por lo general, ambiguos 70% y criados como hombres	Ginecomastia en la pubertad Menstruación en la pubertad Puede ser familiar	Células germinativas raro	Cirugía reconstructiva Posible extirpación de gónadas

Cuadro 43.2. Trastornos de sexo gonadal.

Trastorno	Patología	Cromosomas	Incidencia	Gónadas	Órganos genitales internos	Órganos genitales externos	Otras características	Riesgo de cáncer	Tratamiento
Disgenesia gonadal completa (síndrome de Swyer)	Mutación desconocida previene nl. diferenciación de gónadas	46,XX 46,XY	1 en 8 000	Gónadas en cordón bilaterales	Estruturas derivadas de Muller	Mujer inmadura	Estatura normal a alta Anormalidades somáticas mínimas. Mujer: deficiencia de estrógeno. Hombre: deficiencia de testosterona. Puede ser familiar	Células germinativas en 46,XY	Suplemento de estrógenos. Extirpación de las gónadas en 46,XY
Síndrome de testículos ausentes	Mutación, teratógeno o traumatismo a testículo	46,XY	Desconocida	Testículos ausentes o rudimentarios. Sin gónadas en cordón	Conducto de Wolff	Var. virilización	Normal	Por lo general ninguna	Mujer: —Suplemento de estrógenos —Cirugía reconstructiva Hombre: —Suplemento de andrógenos

Evaluación cromosómica

No se puede depender de la exploración de las células de la mucosa oral en busca de cuerpos de Barr (segundo cromosoma X inactivado) para hacer un diagnóstico exacto en pacientes con órganos genitales ambiguos.

Un método más exacto pero que requiere más tiempo (2 a 3 días) es la evaluación directa de los cromosomas a partir de leucocitos de sangre periférica cultivada. Este método proporciona los complementos cromosómicos exactos, la presencia de mosaicismo y las características estructurales de los cromosomas.

En el caso del mosaicismo, tal vez se requieran varias muestras de tejido diferentes para confirmar con exactitud el genotipo.

Evaluación bioquímica

En el caso de CAH, el defecto enzimático específico puede determinarse con base en la presencia o ausencia de esteroides excretados en la orina y el tipo de éstos. En la figura 43.9 se describe la vía de la síntesis de esteroides, de colesterol a aldosterona, esteroides o DHT. Obsérvense las enzimas necesarias para la conversión de los precursores en los productos (consúltese también el cuadro 43.3).

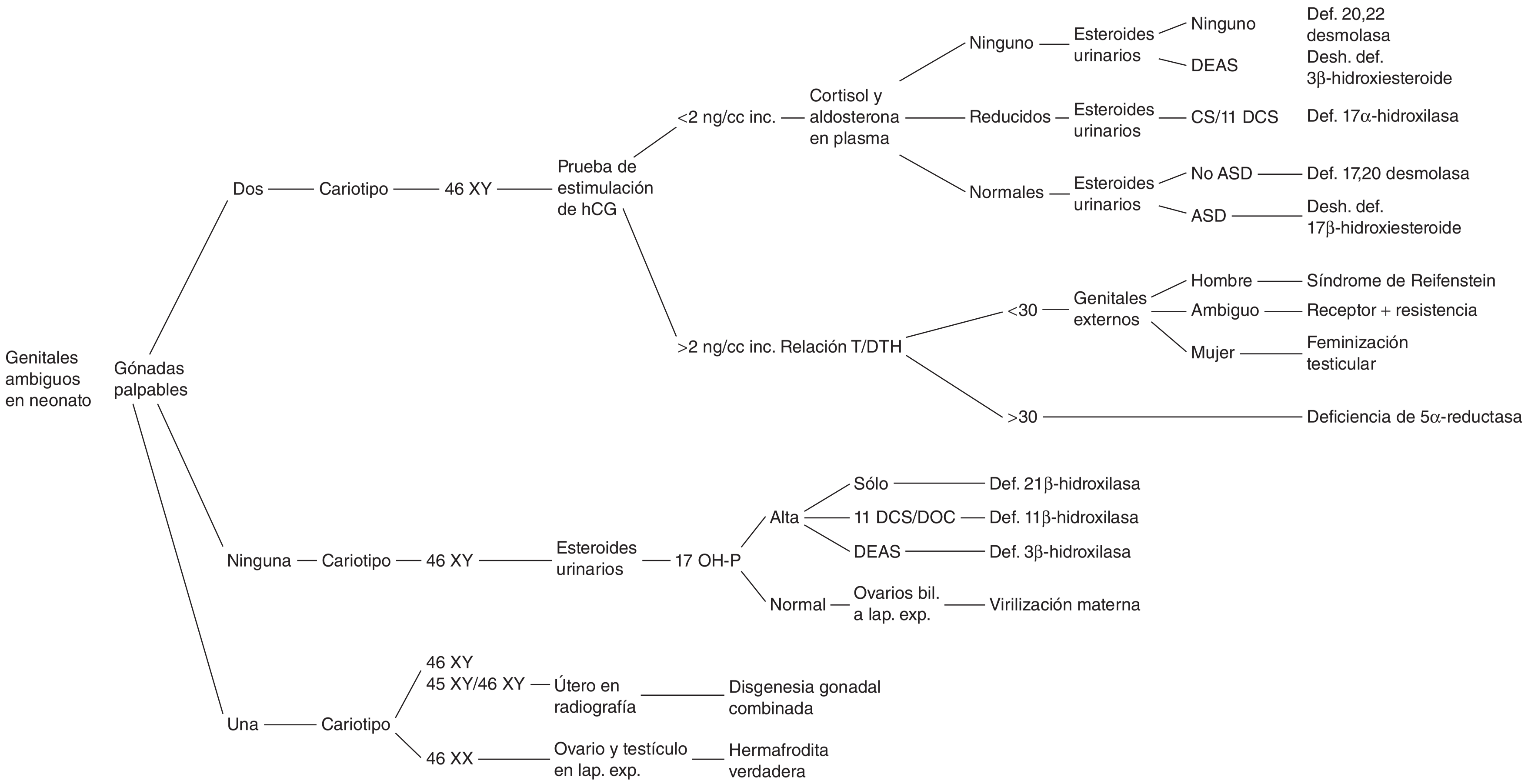
En otros trastornos causados por anomalías hormonales (como deficiencia de la 5α-reductasa y resistencia a andrógenos), la medición directa de testosterona en plasma no suele ser útil, porque no se han caracterizado con consistencia las concentraciones de testosterona en estos estados patológicos. Una prueba más útil es la respuesta de la testosterona después de estimulación con coriogonadotropina humana (hCG) (2 000 IU/día por 4 días). Si las concentraciones plasmáticas de testosterona se elevan > 2 ng/ml sobre la concentración de referencia, la anormalidad es consistente con resistencia a andrógenos más que a un defecto en la síntesis de testosterona. Además, esta prueba también se utiliza para diagnosticar deficiencia de la 5α-reductasa tipo 2. Una relación de estimulación poshCG de testosterona a DHT > 30 establece este diagnóstico.

Evaluación radiográfica

En pacientes con trastornos intersexuales, la ecografía proporciona el medio más seguro e inocuo de imagenología de abdomen y pelvis. La identificación de estructuras derivadas de Müller como el útero y las trompas de Falopio es importante para determinar el diagnóstico (figura 43.10A). Las glándulas suprarrenales también pueden examinarse en busca de hipertrofia. Aunque este dato no es diagnóstico para CAH, sugiere y puede dirigir aún más la evaluación. La resonancia magnética nuclear puede proporcionar una exploración más detallada del abdomen en busca de estructuras genitales internas. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, se necesita anestesia para realizar una exploración imagenológica de buena calidad. La inyección de medio de contraste radiográfico a través de la apertura de los senos urogenitales es útil para delimitar las estructuras de conductos internas. Es más útil para evaluar la presencia de vagina, cuello uterino, trompa de Falopio, utrículo y la conexión con la uretra (figuras 43.10B y C). La genitografía también proporciona información anatómica necesaria para futura cirugía reconstructiva.

Diagnóstico por laparotomía o laparoscopia

En ocasiones, se necesita cirugía para delimitar los órganos genitales internos y obtener una muestra para biopsia de las gónadas. Está indicado en pacientes en quienes la biopsia influye en la asignación de sexo. Además, la cirugía puede ser necesaria para extirpar gónadas en cordón o disgenéticas en pacientes que están en riesgo de cáncer (feminización testicular incompleta, variante Y de Turner y disgenesia gonadal


Genitales ambiguos en neonato
Gónadas palpables
Dos
Cariotipo
46 XY
Prueba de estimulación de hCG
<2 ng/cc inc.
Cortisol y aldosterona en plasma
Ninguno
Esteroides urinarios
Ninguno
DEAS
Def. 20,22 desmolasa
Desh. def. 3β-hidroxiesteroide
Reducidos
Esteroides urinarios
CS/11 DCS
Def. 17α-hidroxilasa
Normales
Esteroides urinarios
No ASD
Def. 17,20 desmolasa
ASD
Desh. def. 17β-hidroxiesteroide
>2 ng/cc inc. Relación T/DTH
<30
Genitales externos
Hombre
Síndrome de Reifenstein
Ambiguo
Receptor + resistencia
Mujer
Feminización testicular
>30
Deficiencia de 5α-reductasa
Ninguna
Cariotipo
46 XY
Esteroides urinarios
17 OH-P
Alta
Sólo
Def. 21β-hidroxilasa
11 DCS/DOC
Def. 11β-hidroxilasa
DEAS
Def. 3β-hidroxilasa
Normal
Ovarios bil. a lap. exp.
Virilización materna
Una
Cariotipo
46 XY
45 XY/46 XY
Útero en radiografía
Disgenesia gonadal combinada
46 XX
Ovario y testículo en lap. exp.
Hermafrodita verdadera

▲ **Figura 43.8.** Acercamiento clínico al intersexo. Algoritmo basado en la palpación de gónadas. Bil., bilateral; CS/11 DCS, Corticoesterona/desoxicortisol; DEAS, 1,3-bis[4-(dietilamino)-2-hidroxi fenilo-2,4-dihidroxiciclobutenediylio dihidróxido, bis(sal interna); DCS/DOC, desoxicortisol costerona; def., deficiencia; desh., deshidratación; 17 OH-P, 17 hidroxi progesterona; lap. exp., laparoscopia exploratoria; resist., resistencia; sínd., síndrome; T/DHT, testosterona/dihidrotestosterona.

Cuadro 43.3. Trastornos de sexo fenotípico.

Trastorno	Patología	Cromosomas	Incidencia	Gónadas	Órganos genitales internos	Órganos genitales externos	Otras características	Esteroides urinarios	Riesgo de cáncer	Tratamiento
DSD 46,XX (Seudohermafrodita femenino)										
Def. 3 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa	Exceso de andrógenos	46,XX	Segunda más común de CAH	Ovario	Conducto de Müller	Un poco ambiguos	Fuerte pérdida de sal Sin cortisol Sin aldosterona	DEAS	Ninguno	Reemplazo de mineralocorticoides y glucocorticoides Reconstrucción según se necesite
Def. 11 β-hidroxilasa	Exceso de andrógenos	46,XX	Rara	Ovario	Conducto de Müller	Ambiguos	Hipertensión Dec. cortisol Dec. aldosterona	11 DCS 11 DOC	Ninguno	Reemplazo de glucocorticoides
Def. 21 α-hidroxilasa —Parcial	Exceso de andrógenos	46,XX	1 en 5 000 a 15 000	Ovario	Conducto de Müller	Ambiguos	Cortisol normal Inc. aldosterona	17 OH-P	Ninguno	Reconstrucción, según se necesite
—Marcada	Exceso de andrógenos	46,XX		Ovario	Conducto de Müller	Ambiguos	Fuerte pérdida de sal Dec. cortisol Dec. aldosterona	17 OH-P	Ninguno	Reemplazo de mineralocorticoides y glucocorticoides Reconstrucción según se necesite
Exceso de andrógenos maternos	Exceso de andrógenos	46,XX		Ovario	Conducto de Müller	Ambiguos	Fármacos como progestacionales Ovarios virilizantes Tumores suprarrenales	Ninguno	Ninguno	Ninguno
DSD 46,XY (seudohermafrodita masculino)										
Def. 20,22 desmolasa	Defecto en la síntesis de testosterona	46,XY		Testículo	Conducto de Wolff	Ambiguos	Fuerte pérdida de sal Sin cortisol Sin aldosterona	Ninguno	Ninguno	Reemplazo de mineralocorticoides y glucocorticoides
Def. 3 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa	Defecto en la síntesis de testosterona	46,XY	Segundo más común en CAH	Testículo	Conducto de Wolff	Ambiguos	Fuerte pérdida de sal Sin cortisol Sin aldosterona	DEAS	Ninguno	Reemplazo de mineralocorticoides y glucocorticoides Reconstrucción según se necesite
Def. 17 α-hidroxilasa	Defecto en la síntesis de testosterona	46,XY		Testículo	Conducto de Wolff	Ambiguos	Alcalosis hipopotasémica Hipertensión Dec. cortisol Dec. aldosterona Ginecomastia	CS 11 DCS	Ninguno	Reemplazo de glucocorticoides

Def. 17,20 desmolasa	Defecto en la síntesis de testosterona	46,XY	Rara	Testículo	Conducto de Wolff	Ambiguos	Cortisol y aldosterona normales		Ninguno	Testosterona suplementaria
Def. 17 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa	Defecto en la síntesis de testosterona	46,XY	La más común	Testículo	Conducto de Wolff	Ambiguos	Virilización y pubertad	ASD	Ninguno	Decisión de criar como hombre o mujer
Def. 5 α-reductasa	Defecto en la síntesis de testosterona	46,XY Autosómico recesivo		Testículo con espermatogénesis	Conducto de Wolff	Mujer	Sin ginecomastia Nl. Testosterona Nl. Virilización	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos	Defecto del receptor de andrógeno	46,XY Vinculado a X	1 en 20 000 a 64 000	Testículo infértil	Ausente	Mujer educada como mujer	Inc. testosterona Inc. estrógeno	Ninguno	Células germinativas	Extirpación de las gónadas después de la pubertad Reemplazo del estrógeno
Síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos	Defecto del receptor de andrógenos	46,XY Vinculado a X rec.	Completo en 1/10	Testículo infértil	Conducto de Wolff	Mujer En comparación con fuerte hipospadias	Inc. testosterona Inc. estrógeno	Ninguno	Células germinativas	Depende del sexo de crianza
Síndrome de hombre infértil	Defecto del receptor de andrógenos	46,XY ? vinculado a X rec.		Testículo infértil	Conducto de Wolff	Hombre	Infertilidad Nl. o inc. testosterona Nl. o inc. estrógeno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Síndrome del conducto de Müller persistente	Conductos de Müller persistentes	Desconocido		Testículo	Conducto de Wolff con útero y trompas rudimentarios	Hombre con criptoorquidismo común	Nl. testosterona Nl. estrógeno	Ninguno	Ninguno	Orquipexia Se deja el útero y las trompas de Falopio

Cuadro 43.4. Valores normales para longitud del pene extendido.

Edad	Longitud (cm) (Media ± SD)
Prematuro 30 semanas	2.5 ± 0.4
Neonato a término	3.5 ± 0.4
0 a 5 meses	3.9 ± 0.8
6 a 12 meses	4.3 ± 0.8
1 a 2 años	4.7 ± 0.8
2 a 3 años	5.1 ± 0.9
3 a 4 años	5.5 ± 0.9
5 a 6 años	6.0 ± 0.9
10 a 11 años	6.4 ± 1.1
Adulto	12.4 ± 2.7

combinada). La cirugía laparoscópica se ha convertido en una opción a la cirugía abierta en pacientes con trastornos intersexuales. Puede realizarse con seguridad en neonatos y sólo requiere de 1 a 3 incisiones de 3 mm para colocar los puertos laparoscópicos. Los procedimientos quirúrgicos simples como la reparación de hernia, orquidopexia y resección de órganos discordantes pueden realizarse con facilidad mediante laparoscopio. Es posible que procedimientos más complejos requieran puertos de 5 mm e instrumentos más grandes.

Asignación de sexo

En el pasado, al bebé que nacía con órganos genitales ambiguos se le consideraba incompleto hasta que se le asignaba un sexo masculino o femenino. Por desgracia, una asignación pronta pero inapropiada, aunque oportuna y reconfortante para familia, médicos, enfermeros y personal médico puede llevar a problemas más complejos en el futuro. El tema de la determinación del sexo sigue siendo complejo. Se reafirma la enseñanza de los mentores del autor de este capítulo al abogar por un intento inmediato y completo de hacer un diagnóstico definitivo y exacto. Por fortuna, en el caso de la mayoría de los pacientes con órganos genitales ambiguos (CAH), esto sí puede lograrse. En pacientes en quienes la ambigüedad permanece después de la prueba inicial, sin que se logre hacer el diagnóstico, o cuando el diagnóstico es claro pero la asignación de sexo sigue siendo difícil, ahora se abogaría por un método más precautorio. Más aún, esto incluiría una asignación reversible de sexo, no fija. La experiencia ha mostrado que los propios pacientes pueden reasignarse su sexo. Por ejemplo, en casos de extrofia cloacal o de lesiones peneanas iatrogénicas, el tratamiento se basaba en el pasado en la ausencia de una estructura fálica adecuada. A estos pacientes se les convertía de hombres genéticos en mujeres mediante orquiectomía quirúrgica, extirpación de cualquier órgano genital masculino excedente, vaginoplastia y futuro tratamiento hormonal para desarrollo mamario. Aunque los resultados quirúrgicos pueden tener éxito desde el punto de vista anatómico, estas mujeres no menstrúan, tienen posible fertilidad, y su función sexual es desconocida. Varias de estas pacientes atravesaron la adolescencia, se han identificado

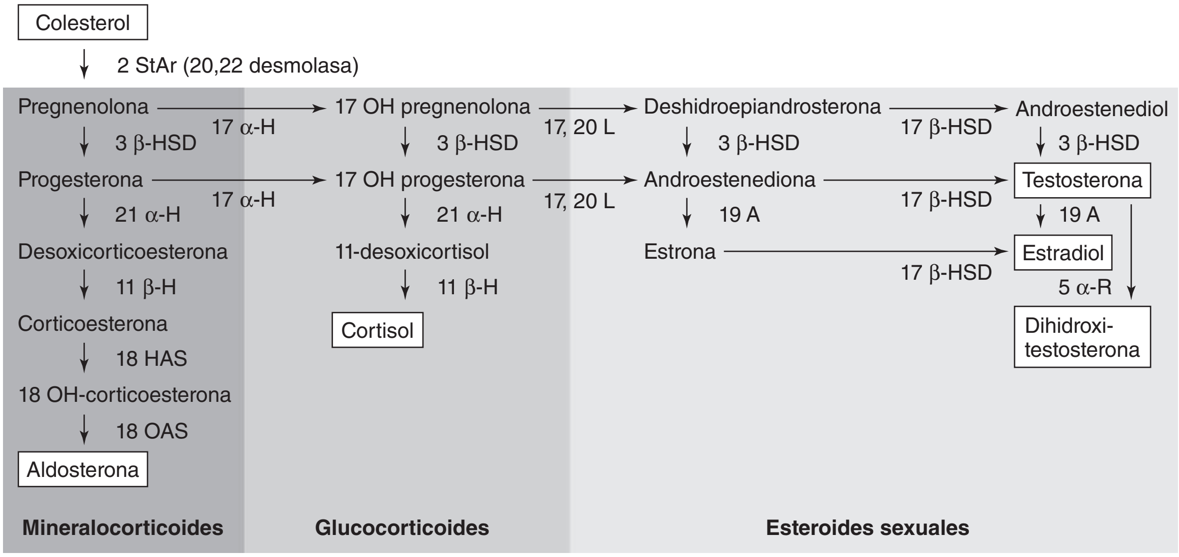
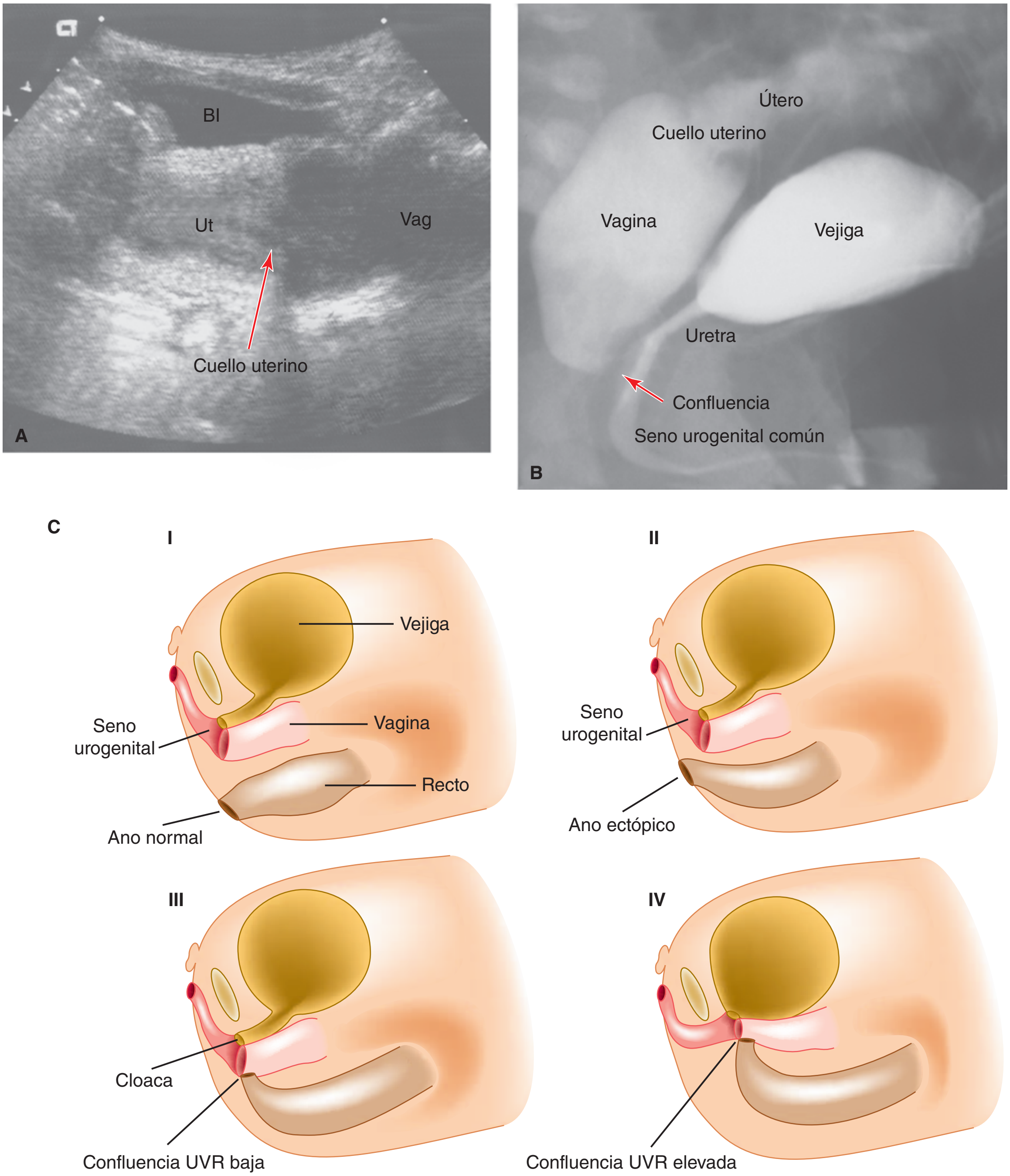

Colesterol
2 StAr (20,22 desmolasa)
Pregnenolona
17 α-H
17 OH pregnenolona
17, 20 L
Deshidroepiandrosterona
17 β-HSD
Androestenediol
3 β-HSD
3 β-HSD
3 β-HSD
3 β-HSD
Progesterona
17 α-H
17 OH progesterona
17, 20 L
Androestenediona
17 β-HSD
Testosterona
21 α-H
21 α-H
19 A
19 A
Desoxicorticoesterona
11-desoxicortisol
Estrona
17 β-HSD
Estradiol
11 β-H
11 β-H
5 α-R
Corticoesterona
Cortisol
Dihidroxi-testosterona
18 HAS
18 OH-corticoesterona
18 OAS
Aldosterona
Mineralocorticoides
Glucocorticoides
Esteroides sexuales

Figura 43.9. Vía de la biosíntesis de hormonas esteroides y posibles deficiencias de enzimas. 3β-HSD, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; 21α-H, 21α-hidroxilasa; 11β-H, 11β-hidroxilasa; 17β-HSD, 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; 18 HAS, 18 hidroxialdosterona sintetasa; 18 OAS, 18 oxidasa-aldosterona sintetasa; 5α-R, 5α-reductasa; 19A, 19 aromatasa; StAR, proteína reguladora aguda esteroidogénica.


Bl
Ut
Vag
Cuello uterino
A
Útero
Cuello uterino
Vagina
Vejiga
Uretra
Confluencia
Seno urogenital común
B
C
I
Vejiga
Seno urogenital
Vagina
Recto
Ano normal
II
Seno urogenital
Ano ectópico
III
Cloaca
Confluencia UVR baja
IV
Confluencia UVR elevada

▲ **Figura 43.10.** ***A:*** ecografía de neonato que revela útero (Ut) detrás de la vejiga (Bl) en una paciente con hiperplasia suprarrenal congénita. Obsérvese la vagina dilatada (Vag), el cuello uterino (*flecha*) y la vejiga. ***B:*** genitografía que muestra una elevada confluencia (*flecha*) de la uretra y la vagina con un seno urogenital común largo en una paciente con hiperplasia suprarrenal congénita. ***C:*** esquema de posibles datos de genitografía: I. y II. Anomalías del seno urogenital con dos aperturas en el perineo (seno urogenital común y recto). III. y IV. Anomalías cloacales con una apertura perineal. Obsérvese la confluencia baja y alta de uretra, vagina y recto (UVR). (Modificada, con permiso, de Dr. Hardy Hendron.) Genitografía que muestra el seno urogenital común.

como mujeres y no han tenido mayores problemas con su identidad sexual genética, discordante. En contraste, algunas se han identificado más adelante con su sexo genético y han exigido se reasigne su sexo de mujer a hombre. En casos donde el genotipo coincide con el fenotipo, queda claro que la reconstrucción quirúrgica de hombre a mujer no garantiza el éxito en la asignación de la identidad sexual.

La experiencia clínica ejemplifica la complejidad de la determinación sexual. Queda claro que factores sociales (la hipótesis de la "crianza") y biológicos (la hipótesis "genética") juegan un papel importante en la determinación de la identidad sexual. La hipótesis de la crianza está basada en la percepción de los órganos genitales del niño por parte de los padres. Su percepción influye en interacciones como mención de nombres, vestidos, orientación de juegos y organización social. Lo evidente es que la manera en que un padre percibe a su hijo y el tipo de entorno que se usa para criar al bebé es crítico para la identidad del niño.

En contraste, la hipótesis genética establece que la identidad sexual está predeterminada por la conformación genética. Se está acumulando evidencia creciente de laboratorio que apoya la hipótesis genética. Por ejemplo, la experimentación con animales apoya el concepto de la impronta dejada por esteroides y andrógenos en el encéfalo. La evidencia humana que apoya la masculinización del encéfalo se apoya en: 1) mujeres con CAH virilizante; 2) ablación peneana iatrogénica en hombres criados como mujeres, y 3) hombres con deficiencia de 5α-reductasa que fueron criados como mujeres. El tema común en estos pacientes es el nivel elevado de exposición *in utero* a andrógenos que, en teoría, masculinizan el encéfalo y les confieren una identidad masculina. Otro ejemplo de influencia hormonal sobre la orientación sexual se encuentra en mujeres expuestas a dietilstilbestrol. Estudios retrospectivos en seres humanos en que se buscó a estas mujeres revela un aumento en la orientación bisexual y homosexual.

El proceso de identidad sexual en seres humanos y animales experimentales no es un proceso todo o nada, lo que significa que las características masculinas y femeninas existen como una línea continua. Por ejemplo, aunque el "gen para tirar la basura, hacer plomería y cambiar de canales en la TV" parece existir de manera casi exclusiva en el cromosoma Y, estos rasgos también pueden encontrarse en el sexo femenino.

Dos temas deben estar separados cuando se evalúa a pacientes con intersexo u órganos genitales ambiguos: 1) identidad de género (¿el sentido de identidad de la persona es masculino o femenino?), y 2) orientación sexual. La incidencia de identidad de género discordante es de casi 1 en 30 000 hombres y 1 en 100 000 mujeres. Se estima que la incidencia de orientación al mismo sexo en hombres y mujeres es de 5 a 10% de la población, consistente con una variación normal.

Método práctico para el diagnóstico de intersexo

En el periodo neonatal, puede tratarse a pacientes con órganos genitales ambiguos de una manera lógica (figura 43.11) (Lee, *et al.*, 2006). Como ya se indicó, antecedentes, exploración física, evaluación de laboratorio e imagenología radiográfica y, en algunos casos, exploración quirúrgica son necesarios para hacer un diagnóstico acertado. Una vez que se conoce el cariotipo, junto con el estatus gonadal, una prueba apropiada puede llevar a un diagnóstico (figura 43.11 y cuadro 43–5). Los pacientes también se pueden presentar en la pubertad (desarrollo inapropiado o retardado) con anormalidades en la diferenciación sexual o más adelante en la vida con infertilidad. El diagnóstico diferencial para estos trastornos se diagrama en la figura 43.12.

TRATAMIENTO DE TRASTORNOS ESPECÍFICOS

DSD 46,XX (seudohermafroditas femeninos)

Los trastornos del desarrollo sexual (DSD) 46,XX están caracterizados por un genotipo 46,XX, gónadas no palpables u ovarios normales, y grados variables de virilización de los órganos genitales externos.

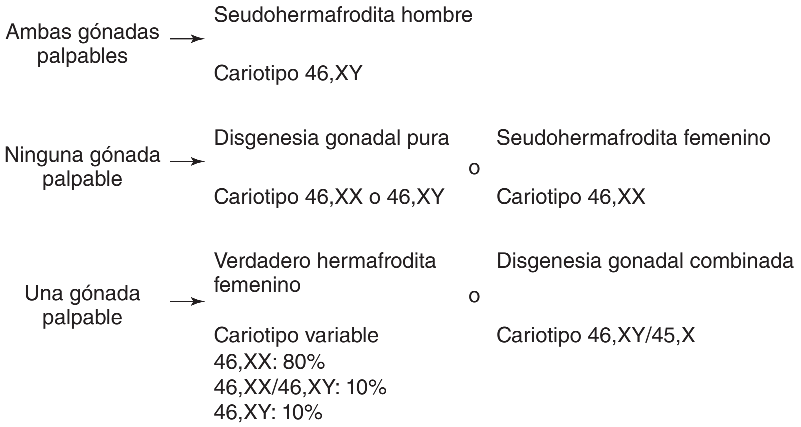


Figura 43.11. Algoritmo para trabajo inicial de intersexo con base en la exploración física y el cariotipo.

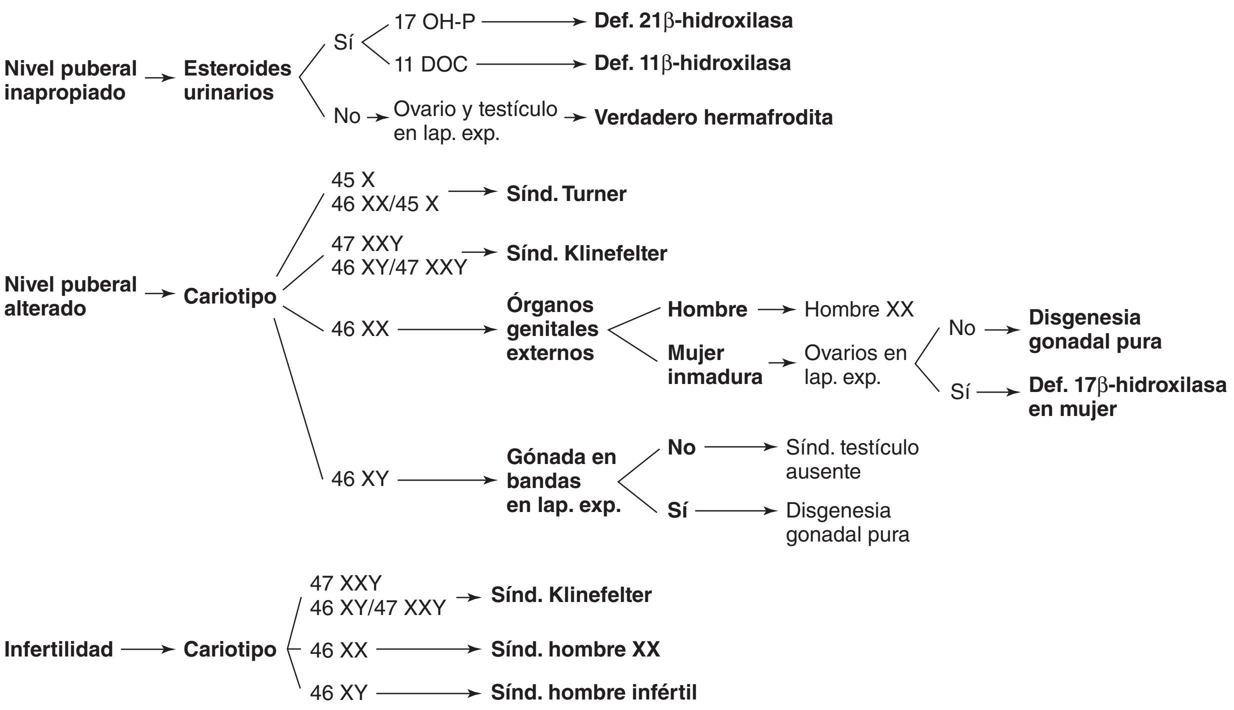
Cuadro 43.5. Diagnóstico diferencial para un neonato con genitales ambiguos.

	Cariotipo común	Estado de la gónada	Órganos genitales	Útero	Esteroides en orina o suero
DSD 46,XX (seudohermafrodita femenino) (CAH)	XX	Ovario	Hipospadias	Presente	Elevados
DSD 46,XY (seudohermafrodita masculino)	XY	Testículo	Hipospadias o micropene	Ausente	Normal
DSD 45,X/46,XY (disgenesia gonadal combinada)	XY/XO	Disgenética en cordón	Hipospadias	Variable o rudimentaria	Normal
DSD ovotesticular (hermafrodita verdadero)	XX/mosaico	Ovotestículo u ovario y testículo	Hipospadias	Variable o rudimentaria	Normal

A. Hiperplasia suprarrenal congénita

CAH es la causa más común de órganos genitales ambiguos femeninos o seudohermafroditismo y representa casi 70% de todos los pacientes con órganos genitales ambiguos. CAH representa > 95% de los casos de pseudohermafroditismo femenino, y la exposición materna a andrógenos representa el 5% restante. Las mutaciones en 1 de 5 genes lleva a la secreción alterada de cortisol, que causa a su vez secreción excesiva de corticotropina y, por tanto, hiperplasia suprarrenal (Speiser, 2007). Cuatro de los cinco genes codifican enzimas necesarias para la síntesis de hormonas esteroides, y el quinto codifica una proteína de transporte intracelular de colesterol (StAR) (figura 43.9). Deficiencias en 21α-hidroxilasa y 11β-hidroxilasa llevan a masculinización del feto femenino, aunque no tienen efectos en los órganos genitales de los fetos masculinos. En contraste, lactantes con deficiencias en 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17α-hidroxilasa y StAR tienen defectos en la síntesis de cortisol y de hormonas esteroides. Los hombres afectados tienen varios grados de órganos genitales ambiguos debido a la deficiencia en la síntesis de testosterona, mientras que las mujeres afectadas pueden o no experimentar virilización.

La deficiencia de 21α-hidroxilasa es la causa más común de CAH, al representar 90% de los casos. Los metabolitos 17-hidro-


Nivel puberal inapropiado
Esteroides urinarios
Sí
17 OH-P
Def. 21β-hidroxilasa
11 DOC
Def. 11β-hidroxilasa
No
Ovario y testículo en lap. exp.
Verdadero hermafrodita
Nivel puberal alterado
Cariotipo
45 X
46 XX/45 X
Sínd. Turner
47 XXY
46 XY/47 XXY
Sínd. Klinefelter
46 XX
Órganos genitales externos
Hombre
Hombre XX
Mujer inmadura
Ovarios en lap. exp.
No
Disgenesia gonadal pura
Sí
Def. 17β-hidroxilasa en mujer
46 XY
Gónada en bandas en lap. exp.
No
Sínd. testículo ausente
Sí
Disgenesia gonadal pura
Infertilidad
Cariotipo
47 XXY
46 XY/47 XXY
Sínd. Klinefelter
46 XX
Sínd. hombre XX
46 XY
Sínd. hombre infértil

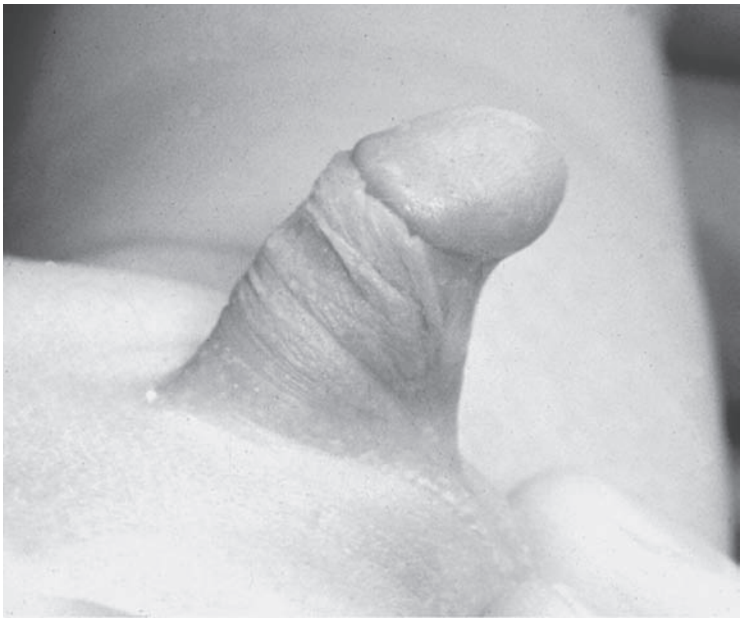
▲ **Figura 43.12.** Diagnóstico diferencial de pacientes con desarrollo puberal inapropiado o inexistente e infertilidad. Def., deficiencia; des., desarrollo; DOC, 11-desoxicorticoesterona; lap. exp., laparoscopia exploratoria; 17 OH-P, 17 hidroxi progesterona; sínd., síndrome.

xiprogesterona y 17-hidroxipregnelona, que surgen de la deficiencia de 21α-hidroxilasa, se metabolizan en andrógenos, lo que produce virilización de los órganos genitales externos femeninos. Existen tres formas de deficiencia de 21α-hidroxilasa: clásica, simple virilizante y neoclásica. Cada uno de estos tres trastornos está caracterizado por el nivel de actividad del gen. Pacientes con la enfermedad clásica tienen virilización y pérdida de sal, quienes presentan virilización simple tienen masculinización sin pérdida de sal y los pacientes no clásicos se presentan después de la pubertad con virilización.

En general, la forma clásica de deficiencia de 21α-hidroxilasa muestra las formas más severas de virilización (figura 43.13). La alteración en la secreción de cortisol y aldosterona lleva a pérdidas de electrólitos y líquido, lo que produce hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis, renina aumentada en plasma, deshidratación y posible colapso vascular, a menos que se le reconozca y trate. En hombres afectados, la deficiencia en 21α-hidroxilasa no produce órganos genitales anormales y, por tanto, pérdida de sal, a menos que pase desapercibido. La reanimación agresiva con líquidos mediante solución salina normal debe instituirse de inmediato y debe obtenerse la medición repetida de electrólitos en suero para vigilar el progreso de la reanimación. El diagnóstico se basa en una concentración elevada de 17-hidroxiprogesterona en orina y sangre. Después del diagnóstico y la estabilización, debe instituirse el tratamiento de reemplazo con glucocorticoides, mineralocorticoides y sal. La medición regular de electrólitos en suero, renina y corticotropina ayuda a vigilar la adecuación del reemplazo hormonal. Los pacientes con deficiencia de 21α-hidroxilasa no tratados muestran crecimiento excesivo, virilización, edad ósea avanzada y cierre temprano de las placas de crecimiento epifisarias (Hughes, 2007).

La deficiencia de 11β-hidroxilasa representa la mayor parte de los casos restantes de CAH (casi 9%). Los pacientes con 11β-hidroxilasa acumulan 17-hidroxiprogesterona, además de DOC y 11-desoxicortisol, lo que produce acumulación de sal que lleva a hipertensión. Es más probable que los pacientes con deficiencia de 11β-hidroxilasa se presenten con hipertensión secundaria a los metabolitos que retienen sal DOC y 11-desoxicortisol, en contraste con el choque hipovolémico relacionado con deficiencia de 21-α-hidroxilasa. La hipopotasemia también es común, secundaria a un aumento en la actividad de mineralocorticoides.

Debido a que CAH es hereditaria, es posible asesorar y ofrecer tratamiento a familias que desean niños adicionales. El tratamiento materno con dexametasona antes de la semana 10 de gestación puede reducir de manera significativa el riesgo de masculinización del feto femenino (Miller, 1998). El tratamiento prenatal estándar es 20 mg/kg dos veces al día, empezando en cuanto se confirme el embarazo (semana 5 de gestación) en una familia con antecedentes positivos de CAH. Entre las semanas 9 y 10 de gestación, la muestra de vellosidades coriónicas puede confirmar el cariotipo y la prueba de la presencia del gen *CYP 21*, que está presente en la deficiencia de 21α-hidroxilasa (90% de los casos de CAH). Si el cariotipo es XY o no está presente el gen *CYP 21* de CAH, el tratamiento materno con dexametasona se detiene. En el aspecto estadístico, 50% de los fetos son hombres y, de las mujeres, sólo 25% se ven afectadas de manera secundaria al patrón de herencia recesivo de deficiencia de 21α-hidroxilasa. Por desgracia, esto produce exposición innecesaria prenatal a esteroides en siete de ocho fetos con consecuencias desconocidas a largo plazo, como hipertensión. Aunque se ha documentado el éxito a corto plazo de disminuir la virilización femenina, aún falta docu-



▲ **Figura 43.13.** Paciente con fuerte masculinización debida a hiperplasia suprarrenal congénita.

Cuadro 43.6. Fármacos que pueden inducir trastorno del desarrollo sexual si se toman durante el embarazo.

C21-esteroide acetato de medroxiprogesterona (progesterona)
Finasterida
Acetato de leuprolide
Estilbestrol
Danazol
Noretinodrel
Etisterona
Noretindrona

mentar el seguimiento a largo plazo de los fetos expuestos a esteroides.

B. Fuentes hormonales maternas de virilización

Los tumores maternos son una causa rara de virilización del feto femenino. El tipo más común son los luteomas del ovario, que también viriliza a la madre. El diagnóstico puede hacerse mediante muestras de sangre materna y estudios imagenológicos (ecografía y resonancia magnética nuclear). La ingestión materna de medicación es otra causa rara de anormalidades en el desarrollo genital (cuadro 43.6). La progesterona es un agente común que se usa en una etapa temprana en el embarazo para prevenir abortos, además de los tratamientos de fertilización *in vitro*.

El feto femenino que se expone a elevadas concentraciones de progesterona puede virilizarse de manera secundaria a la acción directa de la progesterona en el AR. En el feto masculino, puede desarrollarse hipospadias mediante la síntesis de testosterona que inhibe la progesterona y la reducción regulada de AR. Deben obtenerse antecedentes prenatales de exposición a la progesterona para el diagnóstico diferencial de pacientes con anormalidades de los órganos genitales externos.

▶ DSD 46,XY (seudohermafroditas masculinos)

DSD 46,XY se caracteriza por un genotipo 46,XY, testículos normales (por lo general palpables) y masculinización parcial o completa de los órganos genitales externos. El diagnóstico diferencial se presenta en el esquema de la figura 43.14.

Dos formas de resistencia a andrógenos relacionadas con pseudohermafroditas masculinos son insensibilidad completa y parcial al andrógeno.

A. Insensibilidad completa a los andrógenos

La resistencia a los andrógenos va de parcial a completa debido al defecto en el AR. Los pacientes con resistencia completa a los andrógenos o síndrome de insensibilidad a los andrógenos (AIS) (antes denominado feminización testicular) tienen cariotipo 46,XY pero órganos genitales externos femeninos sin ambigüedad, labios mayores hipoplásicos o bolsa vaginal ciega y útero ausente (Wisniewski, *et al.*, 2000). Como es necesario un AR funcional para el desarrollo de pelo púbico y axilar, pacientes con AIS completa tienen crecimiento escaso o inexistente de pelo en esas áreas. Los pacientes con AIS completa heredan la enfermedad por un patrón recesivo ligado a X o desarrollan una mutación espontánea que deja AR sin funcionamiento. A los pacientes con AIS completa se les identifica, por lo general, como mujeres. Se presume que el defecto funcional en el AR también existe en el encéfalo, evitando la "masculinización". No hay suficiente seguimiento a largo plazo para evaluar los temas de la identidad sexual en estos pacientes.

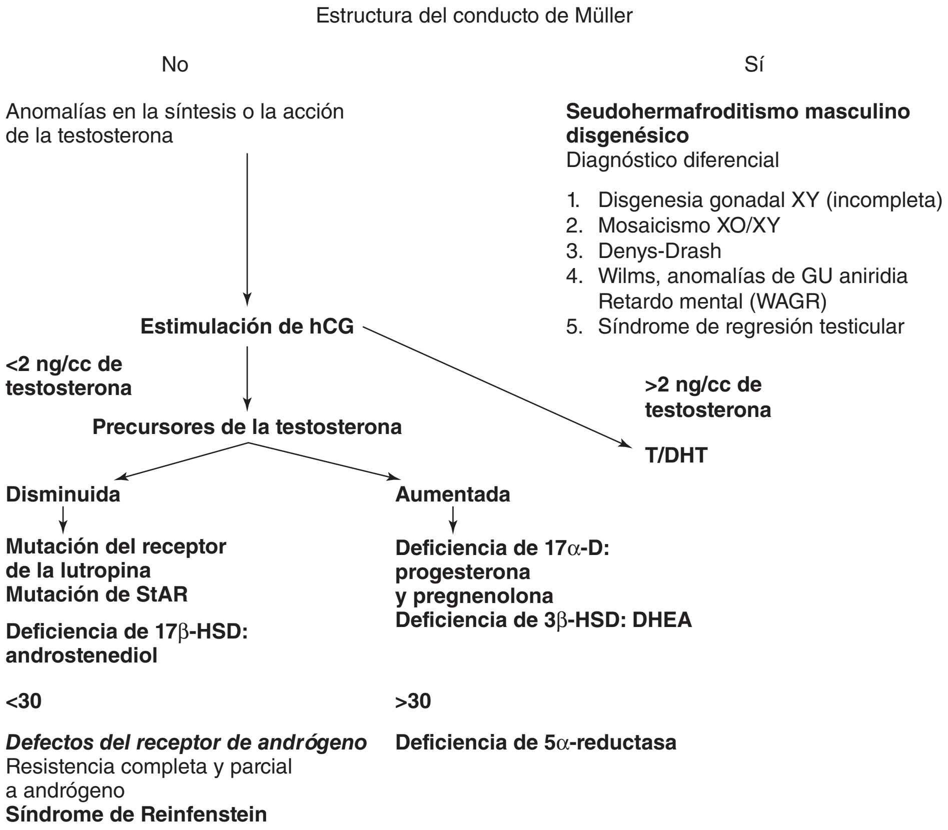
La resistencia completa a andrógenos debe sospecharse en mujeres fenotípicas que se presentan con una hernia inguinal que contiene un testículo (casi 1% de todas las mujeres prepúberes sometidas a reparación de hernia) (Oakes, *et al.*, 2008). La presentación más común para AIS completa es amenorrea en mujeres adolescentes. El desarrollo de mamas ocurre en pacientes con AIS secundaria a la conversión periférica de testosterona en estradiol a partir de la enzima aromatasa. Después de la pubertad, los testículos tienen casi 10% de riesgo de desarrollar cáncer, y el tumor más común es el de células germinativas seminomatosas. Debido al aumento significativo en el riesgo de cáncer, se recomienda la extirpación de las gónadas después del desarrollo de las mamas pospuberales. Como opción, pueden extirparse las gónadas en el momento del diagnóstico, y debe iniciarse tratamiento de reemplazo estrogénico en el periodo puberal. Debido a que es posible que la vagina tenga una longitud inadecuada, es probable que algunas pacientes necesiten procedimientos de aumento. La autodilatación vaginal es la técnica más común, seguida por procedimientos de aumento vaginal que emplean injertos de piel o intestino.

B. Insensibilidad parcial a los andrógenos

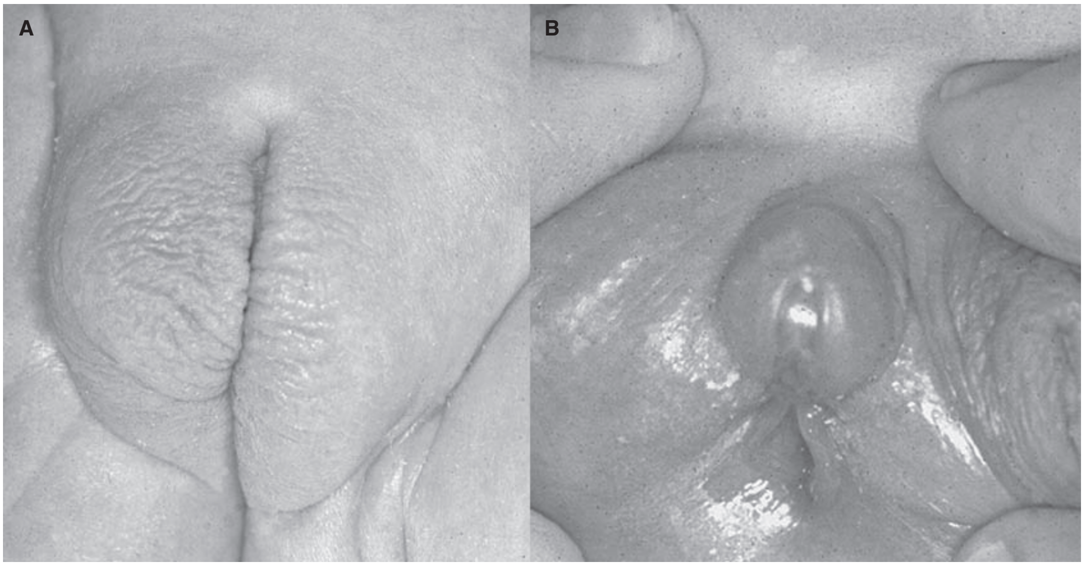
En contraste con la AIS completa, los pacientes con resistencia parcial a andrógenos pueden tener órganos genitales externos que van de leve a fuerte hipospadias (con o sin criptorquidia) a micropene o clitoromegalia con fusión parcial de los labios (figura 43.15) (Griffin, *et al.*, 1995). Los testículos pueden localizarse en los labios, el conducto inguinal o el abdomen. En el aspecto histológico, los testículos son normales antes de la pubertad. Sin embargo, después de ésta, la espermatogénesis suele estar ausente y hay hiperplasia de células de Leydig. Los testículos están predispuestos a transformación maligna en 4 a 9% de los pacientes (Fallat y Donahoe, 2006).

El defecto en la resistencia parcial a andrógenos suele deberse a una sola mutación en un par de bases en la AR. La herencia puede ser ligada a X, autosómica recesiva, o por mutación espontánea. Lo interesante es que el mismo defecto genético dentro de una familia puede tener una expresión fenotípica diferente. La variabilidad de la expresión fenotípica dificulta la asesoría en familias afectadas.

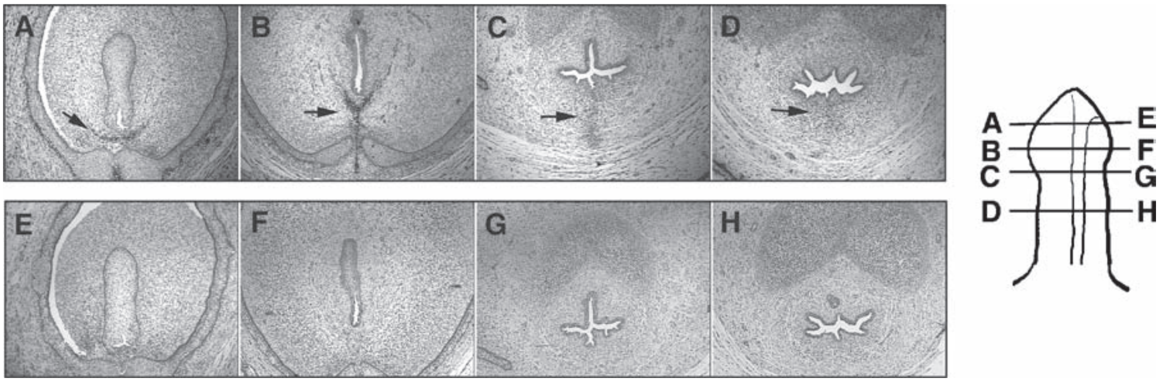
En pacientes con resistencia parcial a andrógenos, el sexo de crianza depende del grado de resistencia a andrógenos y de ambigüedad genital. En pacientes que responden a tratamiento con andrógenos en dosis elevadas (2 mg/kg al principio seguida por 4 mg/kg) con crecimiento fálico, el sexo de crianza como hombre ha tenido éxito. La reconstrucción genital con reparación de hipospadias y testículo no descen-


Estructura del conducto de Müller
No
Sí
Anomalías en la síntesis o la acción de la testosterona
Seudohermafroditismo masculino disgenésico
Diagnóstico diferencial
1. Disgenesia gonadal XY (incompleta)
2. Mosaicismo XO/XY
3. Denys-Drash
4. Wilms, anomalías de GU aniridia Retardo mental (WAGR)
5. Síndrome de regresión testicular
Estimulación de hCG
<2 ng/cc de testosterona
>2 ng/cc de testosterona
Precursores de la testosterona
T/DHT
Disminuida
Aumentada
Mutación del receptor de la lutropina
Mutación de StAR
Deficiencia de 17β-HSD: androstenediol
Deficiencia de 17α-D: progesterona y pregnenolona
Deficiencia de 3β-HSD: DHEA
<30
>30
Defectos del receptor de andrógeno
Resistencia completa y parcial a andrógeno
Síndrome de Reinfenstein
Deficiencia de 5α-reductasa

▲ **Figura 43.14.** Diagnóstico diferencial de pacientes con seudohermafroditismo masculino. 17α-D, 17(α)-hidroxilasa; DHEA, deshidroepiandrosterona; GU, genitourinario; hCG, coriogonadotropina humana; HSD, hidroxiesteroide deshidrogenasa; LH, lutropina; StAR, proteína reguladora esteroidogénica aguda; T/DHT, testosterona/dihidrotestosterona.



▲ **Figura 43.15.** Defecto del receptor parcial de andrógeno receptor que lleva a hipospadias marcada con curvatura *(**A**)* y un falo pequeño *(**B**)*.



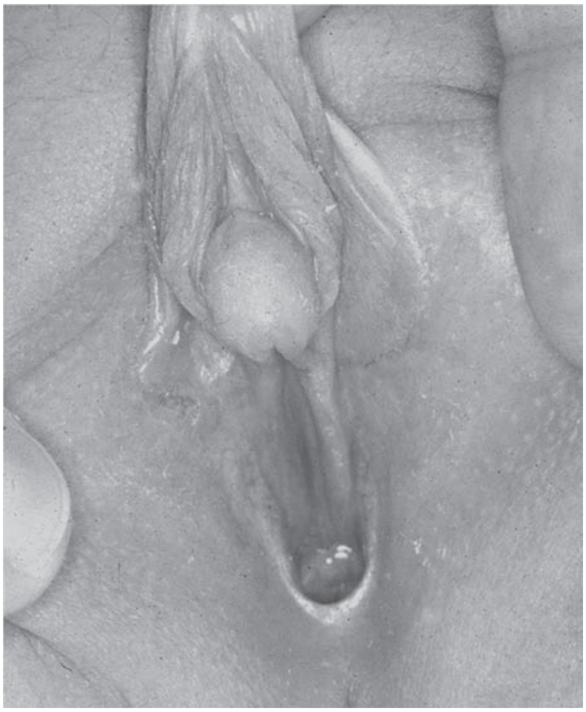
▲ **Figura 43.16.** Ubicación inmunohistoquímica de 5α-reductasa tipo 2 ***(A–D)*** y el receptores de andrógeno (AR) ***(E–H)*** en el pene del mismo feto humano a las 16.5 semanas de gestación (reducido de 25x). Obsérvese la expresión fuerte de la 5α-reductasa tipo 2 a lo largo del área de la costura uretral (*flechas*).

dido se realiza en una edad temprana. Pacientes que tienen una mala respuesta a la estimulación con andrógenos caen en una categoría difícil de intersexo. En el pasado, pacientes a quienes se crió como mujeres tuvieron cirugía genital feminizante y gonadectomía por lo general en el primer año de vida. En la pubertad, se instituye el reemplazo de estrógeno. Se presume que en la insensibilidad parcial a los andrógenos, la identidad sexual se ve influida por los efectos de los andrógenos en la impronta central. Puede existir discordancia entre los órganos genitales externos que responden de manera parcial a la estimulación con andrógenos y los efectos de los andrógenos en la determinación de la identidad sexual en el encéfalo (Zucker, 2003). El hecho de que algunos pacientes con hipospadias importante y un falo pequeño hayan tenido dificultad con su identidad sexual en la edad adulta dificulta la asignación de sexo. En el presente, resulta razonable demorar la cirugía irreversible hasta que el paciente haya desarrollado una identidad sexual y pueda orientar la decisión de la cirugía reconstructiva.

▶ Deficiencia de 5α-reductasa tipo 2

La deficiencia de 5α-reductasa es un trastorno autosómico recesivo transmitido que afecta la formación de los órganos genitales masculinos (Wilson, *et al.*, 1993). La 5α-reductasa es responsable de la conversión de la testosterona menos potente a la DHT, que es 5 a 10 veces más potente. La 5α-reductasa tipo 2 predomina en el tejido de los órganos genitales externos y la próstata, mientras que la de tipo 1 se localiza en la piel y tejidos que no son genitales. Se han descrito cuantiosas mutaciones en el gen de la 5α-reductasa tipo 2 consistentes con la variación en el espectro clínico visto en pacientes con este defecto. La ubicación inmunohistoquímica de la 5α-reductasa tipo 2 revela que la enzima está localizada en la costura uretral de la línea media (figura 43.16) (Kim, *et al.*, 2002). La ubicación de la costura de la línea media es consistente con la formación de hipospadias en pacientes con defectos en el gen de la 5α-reductasa tipo 2 en que los bordes epiteliales de la costura uretral no llegan a fusionarse, produciendo hipospadias.

En el aspecto clínico, pacientes con 5α-reductasa tipo 2 se presentan con un falo pequeño, hipospadias marcado, escroto bífido, y utrículo prostático residual o bolsa vaginal con terminación ciega (figura 43.17). A menudo, los testículos no descienden en el conducto inguinal. Los pacientes a quienes no se trata por lo general se virilizan durante la pubertad, cuando concentraciones elevadas de la testosterona menos potente superan el funcionamiento del gen de andrógeno o cuando el funcionamiento de la enzima de la



▲ **Figura 43.17.** Paciente con deficiencia de 5α-reductasa tipo 2. Obsérvese hipospadias marcado con un pequeño falo, escroto bífido y utrículo prostático visible o bolsa vaginal de terminación ciega.

5α-reductasa tipo 1 reacciona contra el exceso de testosterona, convirtiéndola en DHT.

Al parecer, la identidad sexual queda intacta para hombres con el cariotipo XY y deficiencia de 5α-reductasa tipo 2, tal vez por una masculinización intacta del encéfalo. En áreas geográficas específicas como la República Dominicana, donde la incidencia de deficiencia de 5α-reductasa tipo 2 es alta, suele aceptarse que estos niños cambian de un sexo inicial "intermedio" a una identidad sexual masculina en el momento de la pubertad.

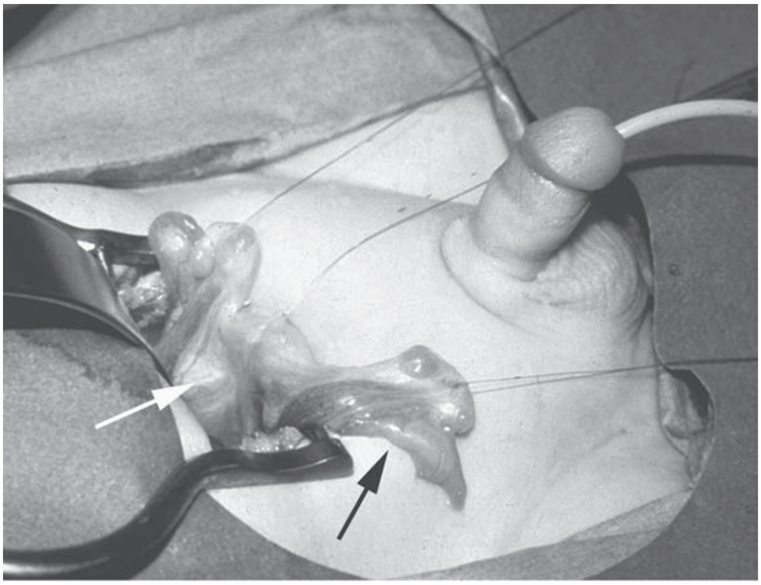
El diagnóstico de deficiencia de 5α-reductasa tipo 2 debe considerarse en varios fenotipos de hipospadias, sobre todo con anomalías escrotales relacionadas y testículos sin descender. El diagnóstico se basa en un aumento en la relación de testosterona a DHT. Debido a que estos pacientes tienen un falo pequeño, son razonables los intentos de agrandamiento con crema de DHT (la cual es difícil obtener en Estados Unidos). Está indicada la cirugía reconstructiva para hipospadias y testículos sin descender. No se ha reportado fertilidad en pacientes con 5α-reductasa tipo 2, aunque se ha documentado la producción de espermatozoides.

▶ Síndrome de persistencia de los conductos de Müller

La sustancia o el factor inhibidor del conducto de Müller (hormona antimülleriana) causa regresión de la estructura que hubiera formado el útero, las trompas de Falopio y la parte superior de la vagina. Defectos en el gen de MIS o el receptor de MIS llevan a retención de estructuras de Müller, lo que suele heredarse como un defecto autosómico recesivo. Hermanos varones de pacientes afectados, sobre todo con criptorquidia, deben someterse a pruebas de detección; tienen un 25% de posibilidades de estar afectados (Rey, *et al.*, 1999).

En el aspecto clínico, los pacientes con síndrome de conducto de Müller persistente se presentan, de manera inesperada, en el momento de cirugía por criptorquidia (figura 43.18). Por tanto, el nombre alterno para este síndrome es hernia uterina inguinal. Dentro del saco de la hernia, una trompa de Falopio, el útero o ambos, se encuentran unidos a las estructuras del cordón testicular. Lo que dificulta el tratamiento es que estas estructuras y, por tanto, el diagnóstico se encuentran de manera inesperada en el momento de la cirugía por criptorquidia. Si se encuentran estructuras persistentes del conducto de Müller durante la orquidopexia, resulta razonable abortar el procedimiento hasta que pueda determinarse un diagnóstico correcto. En la exploración inicial, debe documentarse una descripción clara de la gónada y las estructuras de Müller circundantes, con una muestra para biopsia de la gónada y la obtención de un cariotipo.

Una vez que se ha hecho un diagnóstico definitivo, puede realizarse la cirugía reconstructiva. El objetivo es separar estructuras inapropiadas de Müller del cordón sin perturbar los conductos deferentes, la arteria testicular, o ambos; sin embargo, esto puede ser imposible si los conductos corren por las estructuras de Müller, que suele ser un resultado común. La fertilidad suele verse alterada en pacientes con síndrome de conducto de Müller persistente aunque las concentraciones de testosterona sean normales. Aún se debate si esto es consecuencia de una disfunción gonadal primaria o secundaria a los testículos criptorquídicos. Se deben realizar esfuerzos para retirar las estructuras de Müller y llevar los testículos al escroto o por lo menos a una posición palpable en la ingle para posterior vigilancia de cáncer. Se ha reportado cáncer testicu-



▲ **Figura 43.18.** Hernia uterina inguinal o síndrome de conducto de Müller persistente. Obsérvese la presencia de una trompa de Falopio (*flecha negra*) y útero adjunto (*flecha blanca*) a las estructuras del cordón testicular.

lar en 2 a 10% de los pacientes. En pacientes en que los testículos permanecen en el abdomen o que no pueden separarse de las estructuras de Müller, lo indicado es la orquiectomía.

Síndromes de función gonadal anormal

A. DSD 45,X (síndrome de Turner)

El síndrome de Turner es más o menos común; ocurre en 1 de cada 2 000 neonatos femeninos. El genotipo en pacientes con síndrome de Turner es un mosaico completo de monosomia X en mosaico, 45,X, o 45,X/46,XX) (Loscalzo, 2008). El estigma de Turner consta de un cuello membranoso, tórax en embudo, defectos de la válvula aórtica, coartación de la aorta, riñón en herradura, estatura corta y ausencia de pubertad. Durante el desarrollo fetal en pacientes con síndrome de Turner, los ovarios se desarrollan pero más adelante degeneran en gónadas en cordón. Éstas no representan riesgo de cáncer (a menos que haya presente material de cromatina Y) y, por tanto, no es necesario eliminarlos. El tratamiento se dirige hacia el aumento del crecimiento con somatotropina en niños. Más adelante, el reemplazo estrogénico empieza en la adolescencia tardía, de modo que no interfiera con el crecimiento máximo.

B. Disgenesia gonadal completa 46,XX

A los pacientes con disgenesia gonadal completa 46,XX suele diagnosticárseles después de un tratamiento de exploración y análisis por pubertad retardada o amenorrea primaria. Los pacientes tienen un fenotipo femenino normal sin el estigma del síndrome de Turner, estructuras de Müller externa e interna normales y gónadas en cordón bilaterales. La identidad sexual es femenina. A diferencia de pacientes con disgenesia gonadal 46,XY, el riesgo de formación tumoral es raro y el tratamiento se dirige al reemplazo hormonal, con eliminación de las gónadas en cordón innecesarias.

C. Disgenesia gonadal 46,XY (síndrome de Swyer)

Pacientes con disgenesia gonadal 46,XY están caracterizados por función testicular ausente en presencia de un cromosoma Y. De manera clásica, pacientes con disgenesia gonadal 46,XY tienen fenotipo femenino. Los pacientes llegan a atención médica si el cariotipo prenatal (XY) es discordante con el fenotipo del niño (femenino), pubertad retardada, amenorrea o pubertad precoz por un tumor gonadal con función hormonal. La incidencia de tumores gonadales es hasta de 60%, y el gonadoblastoma es el más común, aunque también se han reportado disgerminomas, seminomas y tumores de células germinativas no seminomatosas.

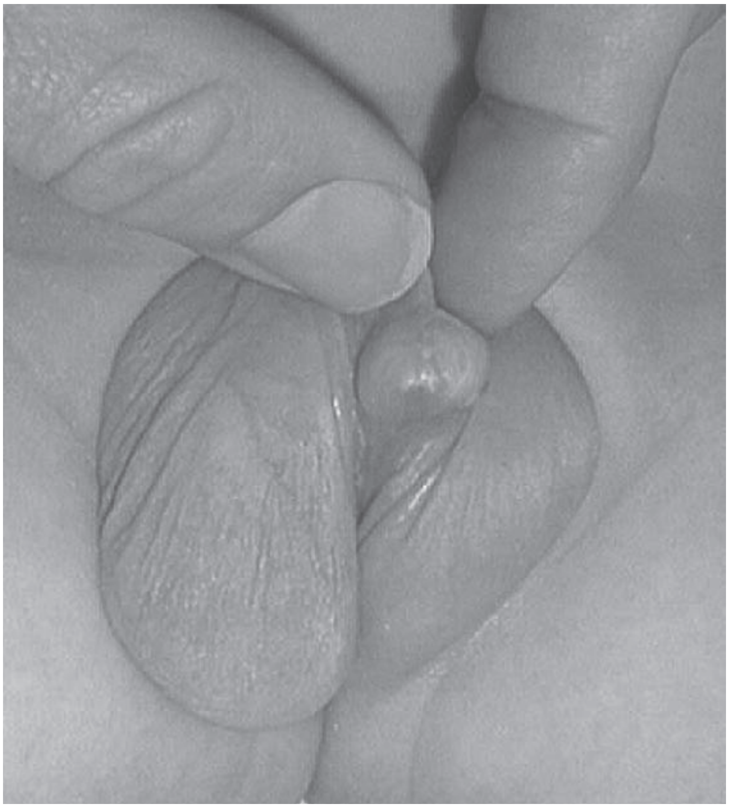
En la disgenesia gonadal XY pura, las estructuras del conducto de Müller suelen estar presentes, secundarias a la falla en la secreción de MIS, y las estructuras del conducto de Wolff son vestigiales o están ausentes, secundarias a la falta de secreción de testosterona. El análisis de laboratorio revela concentraciones femeninas de testosterona en valores de referencia, sin aumento en la respuesta a la estimulación con hCG. La exploración quirúrgica revela gónadas en cordón, trompas de Falopio y útero. Como hay 60% de posibilidades de desarrollar tumor, es necesario extirpar las gónadas una vez que se confirma el diagnóstico. A estos pacientes se les debe criar como mujeres, con reemplazo estrogénico al llegar la pubertad.

D. DSD 45,X/46,XY (disgenesia gonadal combinada)

Los pacientes con disgenesia gonadal combinada suelen tener cariotipo 45,X/46,XY, 46,XY, u otro mosaico. Por lo general se tiene un testículo en cordón y uno disgenético. La mayoría de los niños con disgenesia gonadal combinada tienen virilización incompleta que produce órganos genitales ambiguos o hipospadias con criptorquidia. La otra presentación clásica es genotipo de mosaico diagnosticado en la amniocentesis prenatal (Chang, *et al.*, 1990). Lo interesante es que el fenotipo posterior de los pacientes con un cariotipo prenatal de 45,X/46,XY es 90% con órganos genitales externos masculinos normales. Sin embargo, con un genotipo prenatal de 45,X/46,XY, el paciente está en riesgo de que cambios gonadales progresivos lleven a fibrosis, reducción en la fertilidad y concentraciones bajas de testosterona. Al parecer, no aumenta la incidencia de tumores gonadales. Lo más notable es que 20% de estos niños tienen retardo mental o autismo.

En pacientes que se presentan con órganos genitales ambiguos, una gónada suele ser palpable en el escroto o el conducto inguinal y la otra gónada (en cordón) no es palpable. El tamaño del falo suele ser pequeño, con hipospadias proximal o más severo (figura 43.19). Las concentraciones de testosterona son normales, con una respuesta apropiada a hCG. Las concentraciones de MIS suelen ser normales. En la cirugía, la gónada disgenética (en cordón) puede tener un aspecto macroscópico normal, pero presentar anormalidades microscópicas, como túbulos hipoplásicos rodeados por estroma ovárico o fibrótico. Estructuras variables de conductos de Müller, como trompas de Falopio y útero, están presentes, dependiendo del grado de disgenesia gonadal. En la biopsia, la gónada contralateral en el escroto o el conducto inguinal es un testículo normal o disgenésico. En pacientes con disgenesia gonadal combinada, el riesgo de gonadoblastoma es 15 a 30% (Levin, 2000). El gonadoblastoma es un tumor gonadal que secreta hormonas esteroides compuesto por células germinativas grandes, células de Sertoli y derivados del estroma. Al parecer, la incidencia de gonadoblastoma es más alta en pacientes con virilización menor y el cariotipo que se relaciona con más frecuencia es 46,XY. Hasta 60% de los gonadoblastomas surgen como una gónada indeterminada, 22% en gónadas en cordón, y 18% en testículo disgenésico criptorquídeo. Se han reportado dos casos que ocurren en un testículo localizado en el escroto. Una tercera parte de los pacientes tienen enfermedad bilateral. Casi 60% de los gonadoblastomas están relacionados con tumor de células germinativas (germinoma, seminoma y disgerminoma, pero también teratoma embrionario, carcinoma embrionario, tumor de seno endodérmico o coriocarcinoma). En 10% de los pacientes se desarrollan carcinomas, y surgen germinomas dentro del gonadoblastoma.

En niños con subvirilización, una opción es asignarles sexo femenino, y las gónadas en cordón y disgenésicas deben



▲ **Figura 43.19.** Presentación de disgenesia gonadal con órganos genitales ambiguos y una gónada palpable unilateral en el lado derecho.

extirparse en el momento del diagnóstico debido a riesgo aumentado de malignidad. El reemplazo hormonal con estrógeno es necesario durante la adolescencia. Si se asigna género masculino, el tratamiento del testículo escrotal aún es motivo de controversia, y va de observación serial a biopsia para vigilancia. En los pacientes virilizados que son criados como hombres, los testículos revelan tarde o temprano potencial hormonal y de fertilidad deficiente (Woodhouse, 2001). Estos pacientes requieren complementación con testosterona en la edad adulta (Birnbacher, *et al.*, 1999).

En 5% de los pacientes, la disgenesia gonadal se relaciona con tumor de Wilms, órganos genitales ambiguos y glomerulopatía progresiva conocida como síndrome de Denys-Drash. El tumor de Wilms se presenta en los primeros 2 años de vida y suele ser bilateral. La presentación clásica es un lactante con órganos genitales ambiguos, hipertensión y síndrome nefrótico.

E. Deficiencia de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa

Pacientes con un defecto en la enzima 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa no convierten con eficiencia la androstenediona en testosterona. La 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa se encuentra de manera predominante en los testículos. El raro trastorno de deficiencia de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa se hereda mediante un patrón autosómico recesivo. Este trastorno es prevalente en la población árabe de la franja de Gaza en el Medio Oriente. La presentación clínica en un paciente con genotipo XY es leve virilización de los órganos genitales externos, con hipertrofia de clítoris, y un utrículo (vagina) de terminación ciega. Los testículos no descienden y se encuentran en el abdomen o el conducto inguinal o descienden en los pliegues labioescrotales. Si la virilización es leve, el diagnóstico se vuelve evidente en la pubertad, con crecimiento peneano y características sexuales masculinas secundarias. En la pubertad, la 17α-hidroxiesteroide deshidrogenasa no genital ni mutante convierte las concentraciones elevadas de androstenediona en testosterona. Estos pacientes también se pueden presentar con ginecomastia en la pubertad por la conversión periférica de androstenediona en estradiol mediante la aromatasa. El diagnóstico se basa en una proporción aumentada de androstenediona a testosterona pospubertal o en el estado prepubertal como respuesta a una prueba de estimulación con hCG.

Si el diagnóstico se sospecha en la lactancia, lo indicado es el tratamiento con testosterona, la reconstrucción del hipospadias y la asignación de sexo masculino. En la franja de Gaza, la conversión de género de mujer a hombre en la pubertad es una práctica común. Aún falta documentar los resultados a largo plazo de pacientes criados como mujer al principio y reasignados a hombres en la pubertad.

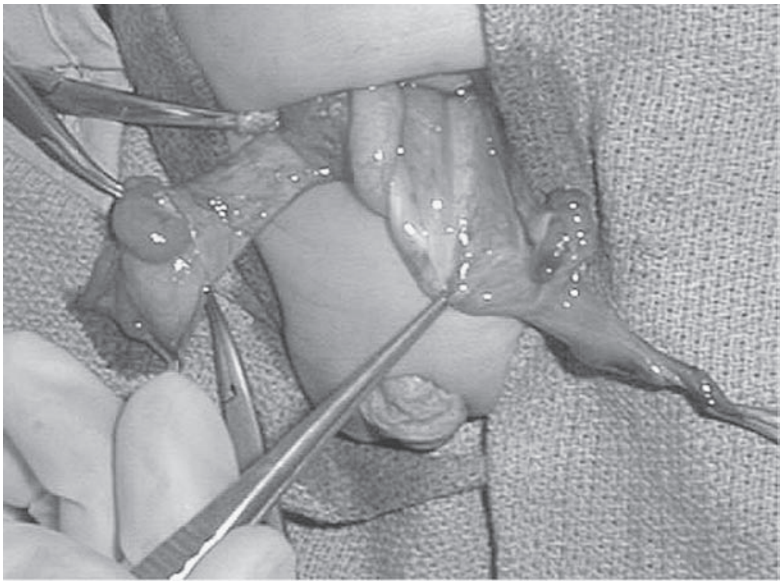


Figura 43.20. Hallazgo en el momento de la exploración quirúrgica en un hermafrodita verdadero. En el lado derecho del paciente, obsérvense los testículos, y a la izquierda, obsérvese trompa de Falopio, útero y ovario probado con biopsia.

DSD ovotesticular (hermafroditismo verdadero)

El hermafroditismo verdadero se define como la presencia de tejido ovárico y testicular dentro del mismo individuo (figura 43.20). El cariotipo más común en pacientes con verdadero hermafroditismo es 46,XX (en Estados Unidos, predominante en individuos de raza negra), seguido por el mosaicismo 46,XY/46,XX. Este último cariotipo en un paciente con órganos genitales ambiguos sugiere con fuerza el diagnóstico de verdadero hermafroditismo. Sólo 7% de los pacientes con este trastorno tienen un cariotipo 46,XY. Lo interesante es que no todos los verdaderos hermafroditas expresan el gen SRY, lo que sugiere que los genes que no son SRY juegan un papel en el desarrollo de los testículos en estos pacientes.

En pacientes con hermafroditismo verdadero, las gónadas son una combinación de ovotestículos, ovarios o testículos. La configuración más común es ovotestículo/ovario en 35%, seguido por ovotestículos en 25%, ovario/testículo en 25%, y ovotestículo/testículo en el 15% restante. Una o ambas gónadas son palpables en por lo menos 60% de los pacientes. Por razones inexplicadas, es más probable que el testículo se encuentre en el lado derecho. Los testículos y ovarios se localizan en su respectiva posición normal, y el nivel de descenso del ovotestículo es dependiente de la cantidad de tejido testicular. Mientras que la histología y función ovárica pueden ser normales, la histología testicular y su función suelen ser anormales. La configuración del ovotestículo puede ser bilobular, y el tejido ovárico y testicular pueden tener una separación relativa, o el tejido ovárico y testicular pueden estar entremezclados, lo que dificulta su separación quirúrgica. En el momento del diagnóstico, se necesitan biopsias profundas para determinar el estado histológico de la gónada. Las estructuras internas tienden a correlacionarse con el tipo de gónada. Casi 80% de los verdaderos hermafroditas tienen un útero funcional o rudimentario. El útero puede encontrarse en el abdomen o estar relacionado con una hernia inguinal. En pacientes con estructuras uterinas e histología ovárica normales, se han reportado fertilidad y embarazos normales.

Los órganos genitales externos suelen ser ambiguos, aunque 60% de los pacientes están masculinizados, con un falo hipospádico bien desarrollado. El hipospadias puede ser perineal severo o escrotal peneano con fusión incompleta de los pliegues labioescrotales. El grado de masculinización es dependiente de la cantidad de tejido testicular presente funcional. Se ha documentado que, en la infancia, el tejido testicular tiene espermatogonias normales. Sin embargo, con la maduración ocurre fibrosis testicular, y la fertilidad en hombres es un evento raro. El tumor testicular es poco común, y ocurre sólo en 1 a 2% de los pacientes.

El diagnóstico de verdadero hermafroditismo debe sospecharse en pacientes con órganos genitales ambiguos virilizados, que tienen un genotipo 46,XX (individuos de raza negra) o un genotipo en mosaico 46,XX/46,XY relacionado con el hallazgo de estructuras de Müller. El diagnóstico se confirma mediante biopsia gonadal que indica la presencia de tejido ovárico y testicular. Después de que se ha tomado una decisión para asignar un género, debe retirarse el tejido gonadal inapropiado para el género que se asigna. En pacientes a los que se cría como mujeres, la extirpación de todo el tejido testicular funcional es fundamental para evitar la virilización en la pubertad. Es necesaria la corrección quirúrgica del seno urogenital para exponer la vagina. En pacientes criados como hombres (que representan casi 30% de todos los verdaderos hermafroditas) deben reconstruirse hipospadias y testículos sin descender. En hombres, debido a que la insuficiencia testicular es común en la pubertad, debe necesitarse testosterona suplementaria.

Formas sin clasificar de desarrollo sexual anormal

A. Hipospadias

Hipospadias, excepto en la situación más marcada, no es una forma de DSD (intersexo) (figura 43.21) (Baskin y Ebbers, 2006). La etiología puede definirse en menos de 5% de los pacientes. Esto deja la mayor parte de los casos sin una etiología definida. La exploración variable de la AR en la uretra ventral en comparación con la dorsal puede jugar un papel en la etiología de hipospadias (figura 43.22) (Baskin, *et al.*, 1998; Kim, *et al.*, 2002). Teorías recientes sugieren una anormalidad en el cierre de la costura uretral de la línea media. Otra etiología posible que explica el aumento en la incidencia de hipospadias en países occidentales en los últimos 25 años es un aumento en la exposición a disruptores endocrinos ambientales (Baskin, *et al.*, 2001).

En estudios controlados, la mayoría de los pacientes con hipospadias se sometieron con éxito a reconstrucción quirúrgica y tienen resultados aceptables a largo plazo. Pacientes con hipospadias presentan una identidad sexual macroscópica sin ambigüedades. En formas marcadas de hipospadias con aperturas perineales o escrotales, los problemas críticos que confirman el diagnóstico correcto son curvatura marcada y el falo enterrado dentro del escroto. Este también es el caso para los pacientes con hipospadias y un testículo no palpable o sin descender. Si existe cualquier duda, pacientes con hipospadias severa, hipospadias en relación con criptorquidia unilateral, o ambos, debe revisarse el cariotipo para documentar el genotipo (McAleer y Kaplan, 2001). En casos graves de hipospadias, donde el tamaño peneano es difícil de evaluar secundario a curvatura marcada, mediante una estimulación con hCG se evalúa el eje gonadal y se confirma un AR intacto al dilucidar el crecimiento peneano.

B. Micropene

Un pene de menos de 2.5 cm de longitud peneana extendida sin hipospadias en un hombre a término se define como micropene (figura 43.23 y cuadro 43.4). El micropene puede deberse a múltiples etiologías, y la más común es la deficiencia fetal de testosterona seguida de defectos parciales en AR o la enzima 5α-reductasa (cuadro 43.7). La síntesis

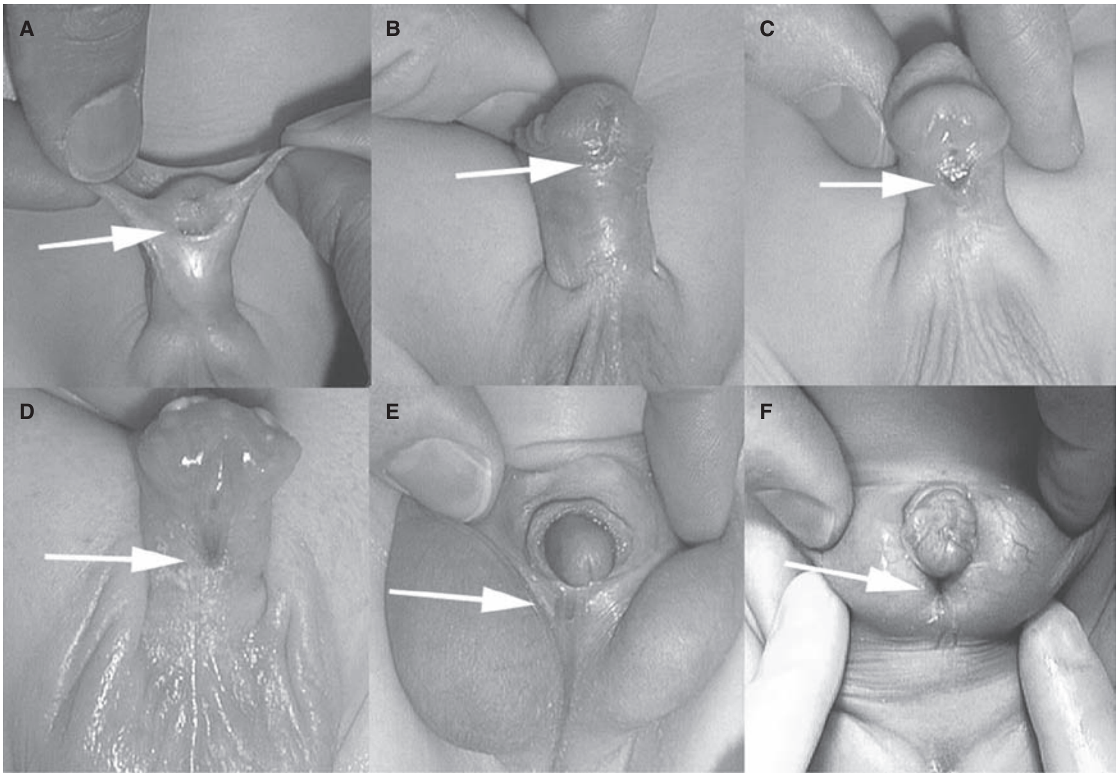
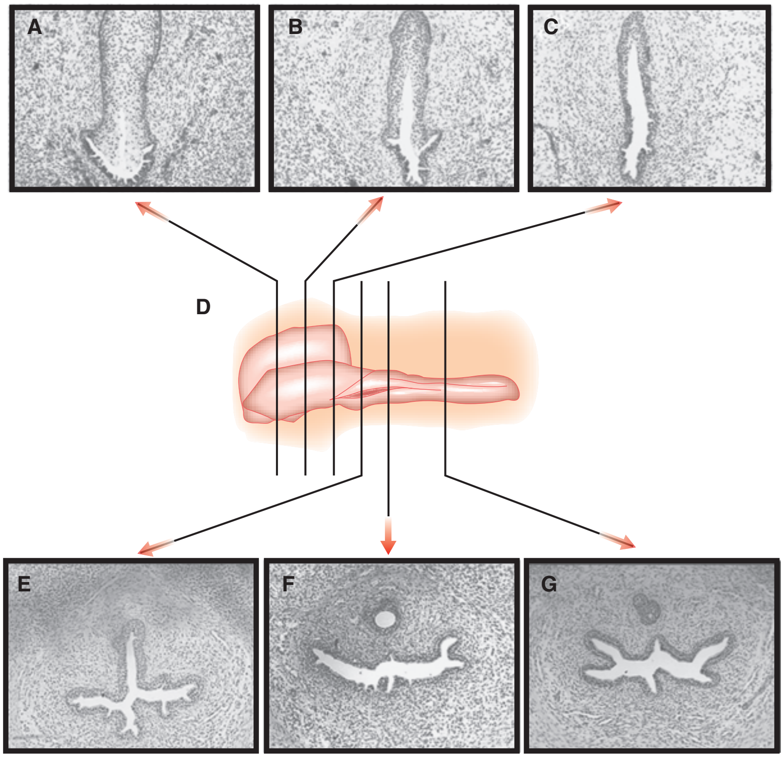


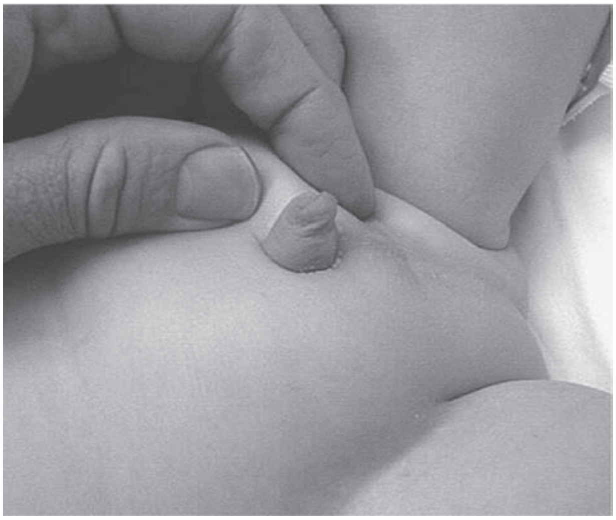
Figura 43.21. El espectro de hipospadias, que no es un trastorno ambiguo o de intersexo. ***A:*** anterior, donde el meato está en la superficie inferior del glande. ***B:*** coronal, donde el meato se encuentra en el surco balanoprepucial. ***C:*** distal, en el tercio distal del tallo. ***D:*** penescrotal, en la base del tallo, enfrente del escroto. ***E:*** escrotal, en el escroto o entre los primordios genitales. ***F:*** perineal, donde el meato se encuentra detrás del escroto o los primordios genitales.



▲ **Figura 43.22.** Expresión del receptor de andrógeno (AR) en el pene de un feto humano de 16.5 semanas. Se ve una mayor densidad de células positivas a AR en la parte ventral del epitelio uretral en el glande distal ***(A)***, glande medio ***(B)*** y glande proximal ***(C)***. En el tallo distal ***(E)***, medio ***(F)*** y proximal ***(G)*** del pene, todas las porciones del epitelio uretral muestran la misma densidad de expresión. La reconstrucción tridimensional se realizó para mostrar el patrón de expresión de AR uretral ***(D)***. Obsérvese la densidad más débil de AR en el aspecto dorsal de la uretra en el glande.

fetal de testosterona se divide en dos categorías: 1) falla testicular primaria (célula de Leydig), y 2) falla central. Esta última puede deberse a hipopituitarismo congénito o deficiencia de gonadotropina aislada. Pacientes con menor producción fetal de testosterona debida a falla de las células de Leydig o falta de estimulación de la célula de Leydig debida a deficiencia de gonadotropina (Fallat y Donahoe, 2006) responden a tratamiento con inyecciones intramusculares de enantato de testosterona suplementario, 25 a 50 mg cada mes durante tres meses consecutivos.

A partir de los resultados a largo plazo en pacientes con micropene, se ha documentado que la longitud final del pene adulto es normal para > 90% de los pacientes tratados con varios cursos cortos de enantato de testosterona. Además, pacientes con micropene identificado con género masculino tienen erecciones, eyaculación y orgasmo normales. En pacientes raros que no responden a la estimulación con testosterona, se ha abogado en el pasado por la conversión de género a mujer. En el presente, la conversión de género no se consideraría tan sólo con base en el tamaño pequeño del falo.



▲ **Figura 43.23.** Micropene. Los cuerpos cavernosos normales son palpables dentro del prepucio. El meato uretral es una posición terminal dentro del glande. La longitud del pene estirado es < 2.5 cm en el lactante a término.

Cuadro 43.7. Etiologías de micropenes.

I. Secreción deficiente de testosterona
- A. Hipogonadismo hipogonadotrófico
    1. Síndrome de Kallmann
    2. Síndrome de Prader-Willi
    3. Síndrome de Laurence-Moon
    4. Síndrome de Bardet-Biedl
    5. Síndrome de Rudd
- B. Hipogonadismo primario (“gónadas holgazanas”)
    1. Anorquia
    2. Síndrome de Klinefelter
    3. Disgenesia gonadal (parcial)
    4. Defectos del receptor de lutropina (parcial)
    5. Síndrome de Noonan
    6. Trisomia 21
    7. Síndrome de Robinow
    8. Síndrome de Bardet-Biedl
    9. Síndrome de Laurence-Moon
    10. Defectos de síntesis de la testosterona (parcial)

II. Defectos en la acción de la testosterona
- A. Defectos del receptor de andrógeno (parcial)
- B. Deficiencia de 5α-reductasa
- C. Deficiencia de somatotropina y factor 1 insulínico de crecimiento
- D. Síndrome de hidantoína fetal

III. Anomalías del desarrollo
- A. Afalia
- B. Extrofia cloacal
- C. Lesiones iatrogénicas
    1. Circuncisión
    2. Traumatismo

La reasignación del género femenino con extirpación de las gónadas y genitoplastia feminizante en pacientes con agenesia peneana, amputación peneana iatrogénica o lesión por circuncisión han sido el trastorno estándar. En la agenesia peneana completa, los testículos son normales, los cuerpos corporales están ausentes y la uretra se abre en el recto anterior o perineo. Estos pacientes tienen concentraciones de andrógenos prenatales normales y, por tanto, el encéfalo ha recibido señales para identidad de género masculina (Wisniewski, *et al.*, 2001). Lo mismo es cierto para el paciente raro que tiene una lesión peneana durante la circuncisión. Como en el micropene, la conversión de género no se consideraría tan sólo con base en la ausencia o el pequeño tamaño del falo. La reconstrucción peneana, aunque no es ideal desde el punto de vista técnico, puede proporcionar el mejor resultado general.

C. Anomalías cloacales y extróficas

En el pasado, a los pacientes con la forma más notoria y rara de malformación congénita de la parte inferior del abdomen, la extrofia cloacal (incidencia de 1 en cada 200 000 nacimientos vivos), por lo general se les dejaba morir. Problemas significativos relacionados con reconstrucción quirúrgica de la extrofia cloacal incluyen onfalocele; cuantiosas anomalías gastrointestinales como intestino corto, malrotación, duplicación, atresia duodenal y divertículo de Meckel, y anomalías genitourinarias significativas como valvas separadas de la vejiga, anomalías renales de las vías superiores y órganos genitales bífidos. Pacientes con extrofia cloacal también pueden tener anomalías neurológicas y ortopédicas como cordón unido, mielomeningocele, parálisis de las extremidades inferiores, pies en palillo de tambor y dislocación de cadera.

Por tradición, a los varones neonatos con extrofia cloacal (figura 43.24) se les convertía en mujeres como resultado de

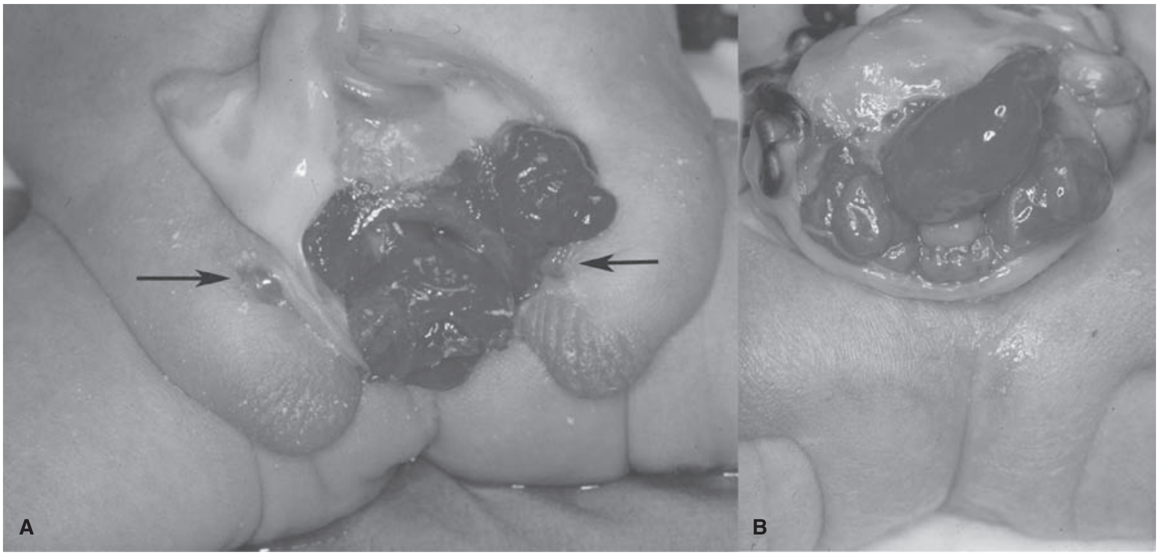


Figura 43.24. ***A:*** hombre con extrofia cloacal. ***B:*** mujer con extrofia cloacal. En el hombre, obsérvese el aspecto escrotal dividido y el pequeño hemifalo (*flecha*). En la mujer, no son visibles los cuerpos del clítoris ni los órganos genitales.

desarrollo genital inadecuado y el mal pronóstico para el desarrollo mediante cirugía de un fenotipo masculino normal. Al criar a hombres genéticos como mujeres, aunque la reconstrucción quirúrgica puede hacerlo coincidir con el fenotipo femenino asignado, se creaba un nuevo conjunto de problemas, como la necesidad de reemplazo hormonal con estrógenos durante la adolescencia y el problema de una mujer infértil sin menstruación. Además, la impronta fetal y neonatal con andrógenos en el encéfalo no parece reversible.

Debido a que algunas de estas mujeres XY, con conversión de género, se han reasignado su sexo durante la adolescencia para que coincida con su cariotipo genético, ha habido una reevaluación de la práctica de criar a hombres genéticos como mujeres. Sin definirse por completo los determinantes exactos de la identidad sexual, un método pragmático consiste en demorar cualquier cirugía irreversible como orquiectomía o extirpación o reducción fálica de estos pacientes. Con las técnicas quirúrgicas modernas y un método multidisciplinario para su cuidado, los niños con este trastorno complejo pueden tener una identidad *sexual* normal.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE DSD

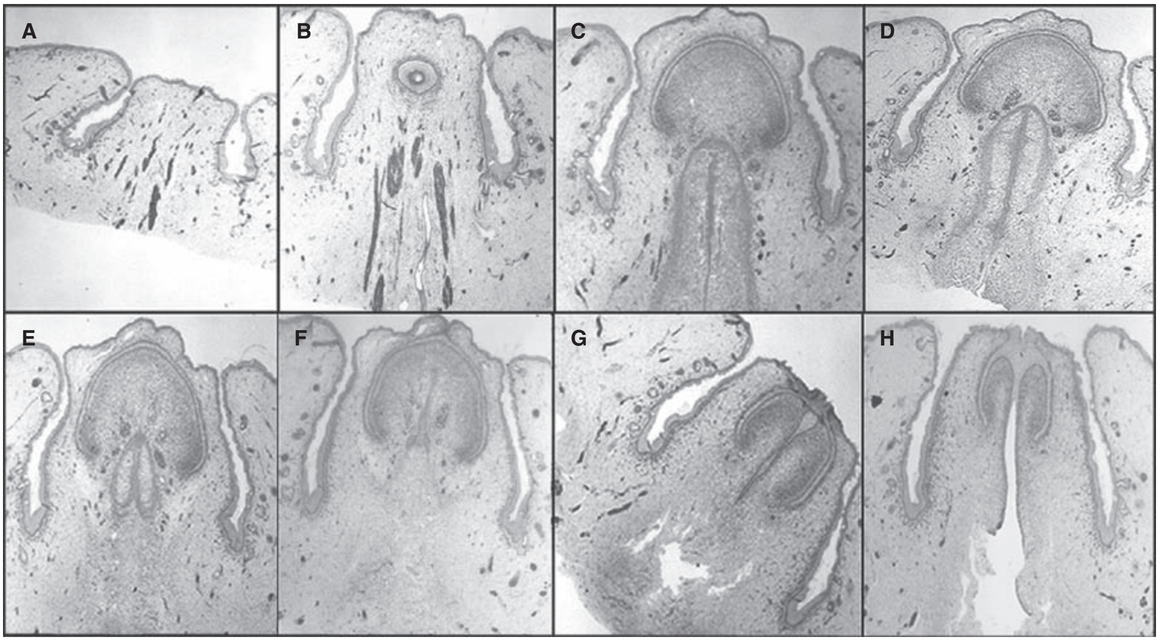
El tratamiento quirúrgico de pacientes con intersexo se está sometiendo a reevaluación. La determinación de la identidad *sexual* de un paciente se ve muy influida por el cariotipo genético y la acción de esteroides y andrógenos en el encéfalo en desarrollo. Los impactos ambientales y sociales son, por cierto, muy importantes, pero en la actualidad tienen, al parecer, una influencia menos dominante.

Se abogaría por el tratamiento quirúrgico de pacientes con intersexo cuando se ha establecido con claridad el diagnóstico y el resultado a largo plazo para el diagnóstico es favorable. La cirugía cae en cinco categorías: 1) diagnóstico, biopsia, o ambas; 2) gonadectomía y extirpación de estructuras de Müller inapropiadas; 3) reducción de clítoris; 4) vaginoplastia, y 5) reconstrucción fálica.

Las técnicas de diagnóstico han mejorado con el uso extendido de laparoscopia para evaluar la morfología de las estructuras genitales internas. Las técnicas laparoscópicas permiten que se visualicen las gónadas y las estructuras relacionadas y, en algunos casos, que se tome una muestra para biopsia sin necesidad de hacer una incisión. Una vez que se ha establecido el diagnóstico, es posible extirpar una gónada inapropiada, el remanente de Müller, o ambas mediante técnicas laparoscópicas.

CLITOROPLASTIA

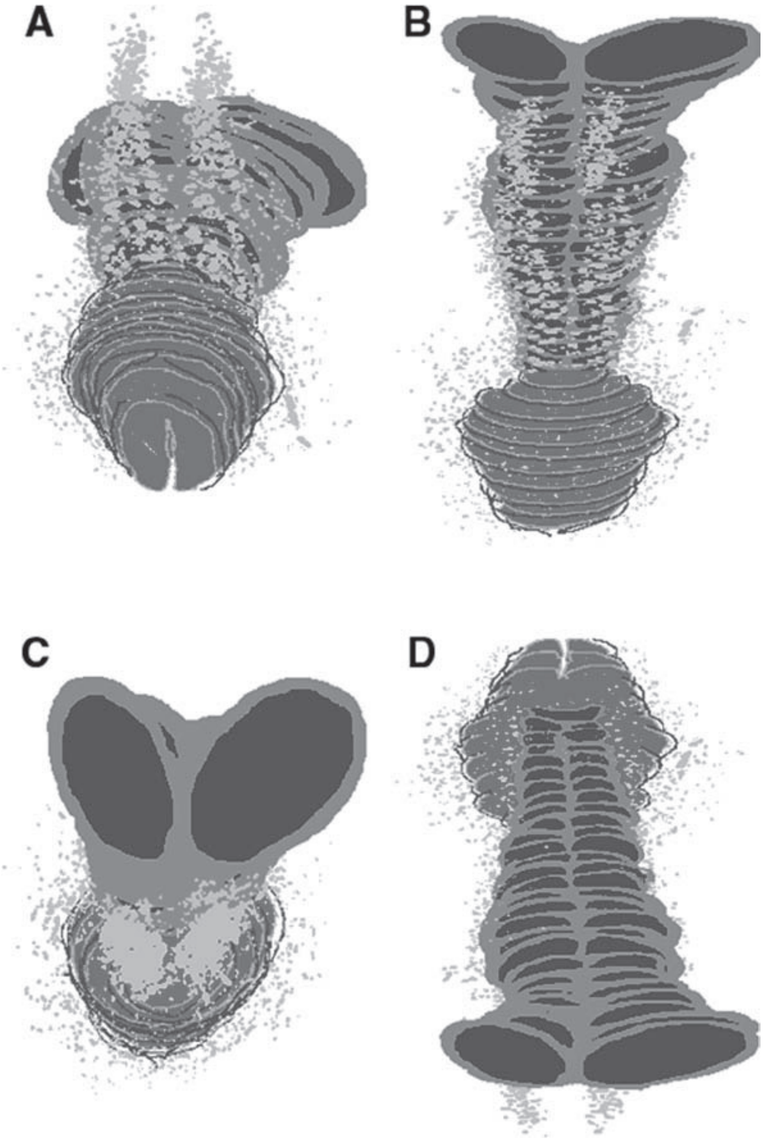
La clitoroplastia es en la actualidad un tema que causa controversia. No existen estudios que documenten con claridad si la estimulación con andrógenos que produce un clítoris grande requiere una reducción o puede dejarse intacto. Resulta evidente que la cirugía en las estructuras del clítoris puede producir daño a nervios y la extirpación de tejido eréctil.



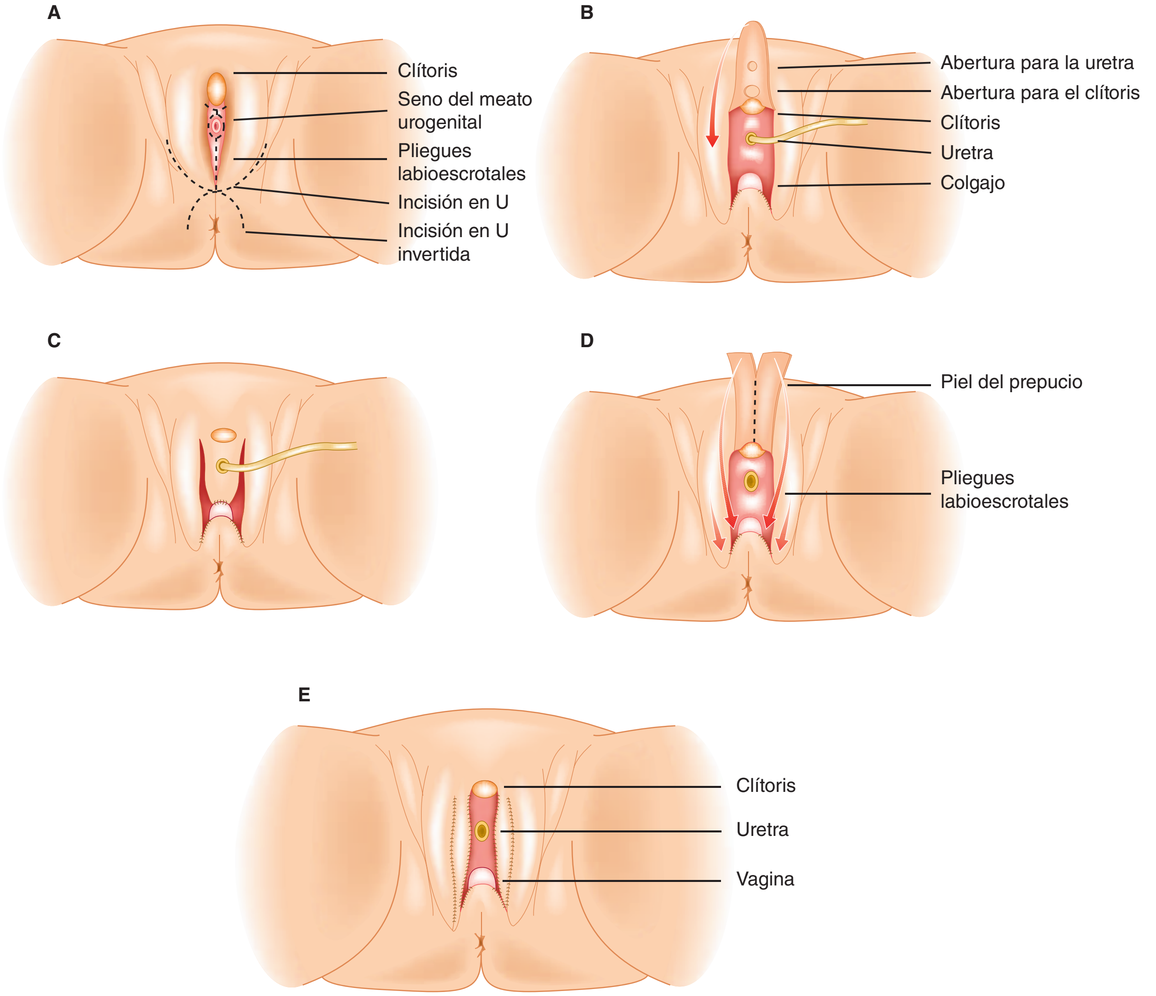
▲ **Figura 43.25.** Clítoris normal de un feto humano a las 24 semanas de gestación (40x) inmunoteñido con el marcador neuronal S100 (tinta oscura). ***A:*** prepucio del clítoris, labios menores y mayores. ***B:*** nervios en la punta del cuerpo eréctil y del glande del clítoris. ***C–E:*** glande del clítoris y cuerpos eréctiles. ***F–G:*** parte inferior del glande del clítoris con división en la línea media. ***H:*** extremo del glande del clítoris y orificio vaginal.

En el pasado, a la estructura de clítoris agrandado o fálica se le ha tratado mediante amputación (Gross y Crigler, 1966). Más adelante, se desarrollaron técnicas más refinadas, como la clitoroplastia con recesión, en que se preserva todo el órgano clitorídeo al imbricar y enterrar el tallo corporal proximal y el excedente del glande. La desventaja de los procedimientos de recesión del clítoris no puede volverse evidente hasta la pubertad, cuando los cuerpos cavernosos se agrandan y se vuelven dolorosos durante la estimulación sexual. Esto lleva a la necesidad de un procedimiento que incluya resección subtotal del tallo del clítoris, con preservación del glande.

En casos donde se realiza la clitoroplastia, el objetivo es recrear la anatomía femenina normal. En el presente, se han empleado procedimientos más conservadores para preservar los aspectos sensitivos y cosméticos del clítoris. Una comprensión de la anatomía femenina normal ha aportado beneficios al diseño de la cirugía reconstructiva en pacientes con CAH (figuras 43.25 y 43.26) (Baskin, *et al.*, 1999). Una clitoroplastia con reducción contemporánea se basa en observaciones anatómicas de las disecciones anatómicas fetales. En la actualidad, la túnica del cuerpo corporal puede preservarse para mantener la mayor cantidad posible del nervio dorsal. El concepto de levantar el nervio dorsal de la túnica



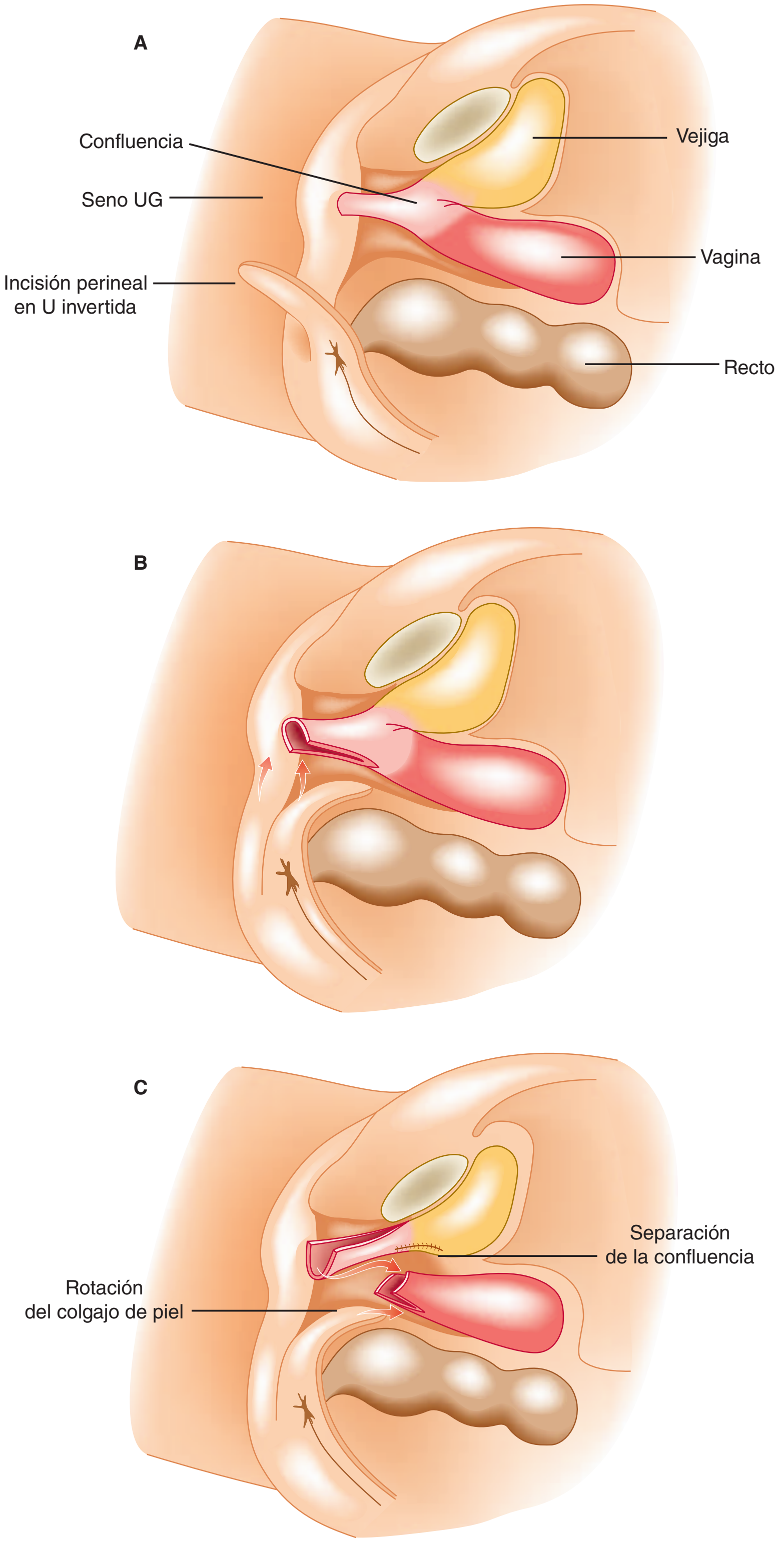
▲ **Figura 43.26.** Clítoris normal de un feto humano, 24 semanas de gestación. Cuatro vistas de una reconstrucción tridimensional generada por computadora (***A:*** vista superior; ***B:*** inferior; ***C:*** trasera/superior; ***D:*** inferior). Obsérvese la vía de los nervios (gris claro) con escasez de nervios en la parte inferior del clítoris, además de la línea media superior.


A
Clítoris
Seno del meato urogenital
Pliegues labioescrotales
Incisión en U
Incisión en U invertida
B
Abertura para la uretra
Abertura para el clítoris
Clítoris
Uretra
Colgajo
C
D
Piel del prepucio
Pliegues labioescrotales
E
Clítoris
Uretra
Vagina

▲ **Figura 43.27.** Reconstrucción de órganos genitales externos femeninos en pacientes con una baja confluencia usando una vaginoplastia con colgajo. ***A:*** esquema quirúrgico del periné en pacientes con seno urogenital común. ***B:*** el colgajo anterior para la vagina puede crearse usando la piel fálica o la porción distal del seno urogenital. Se crearon dos aperturas en la línea media del colgajo de piel del prepucio para acomodar el clítoris y la uretra. El colgajo de piel del prepucio se tira hacia abajo y se sutura a la pared anterior de la vagina. ***C:*** reparación completada. ***D:*** como opción, la piel del prepucio puede dividirse en la línea media y usarse para la reconstrucción del orificio vaginal y la pared vaginal anterior. ***E:*** reparación completada. (Usada, con permiso, de Nguyen HT, Baskin LS: A Child with Ambiguous Genitalia. American Urological Association Patient Management Problems, Vol 6. Decker Electronic Publishing Inc, 2002, p. 2.)

a la posición de las 11 horas, usando el símil de una carátula de reloj imaginaria, es inconsistente con el hecho de que los nervios se distribuyen de manera extensa alrededor de los aspectos dorsal y lateral del cuerpo del clítoris.

Un segundo problema es la extirpación del tejido eréctil. En casos graves de masculinización de los órganos genitales (Prader V), debe tomarse en cuenta la reducción de la cantidad de tejido eréctil. El tratamiento estándar era amputar el cuerpo eréctil del clítoris en el arco púbico, dejando cada cuerpo crural y el haz neurovascular con una tira de túnica dorsal. Se desconocen los efectos a largo plazo de la remoción de este tejido eréctil en la función sexual. En contraste, se ha reportado que si se deja demasiado tejido eréctil, se produce dolor en pacientes al llegar a la pubertad. Sin


A
Confluencia
Seno UG
Incisión perineal en U invertida
Vejiga
Vagina
Recto
B
C
Separación de la confluencia
Rotación del colgajo de piel

▲ **Figura 43.28.** Movilización urogenital parcial para seno urogenital elevado. ***A:*** el seno urogenital (UG) está separado del recto en sentido posterior y el hueso púbico en sentido anterior. ***B:*** se evalúa la longitud del colgajo de la piel posterior (*flechas*) para alcanzar la vagina. ***C:*** la confluencia de la vagina y la uretra (*flecha*) está separada. (Usada, con permiso, de Nguyen HT, Baskin LS: A Child with Ambiguous Genitalia. American Urological Association Patient Management Problems, Vol 6. Decker Electronic Publishing Inc, 2002, p. 2.)

embargo, esto puede deberse a la fijación del tejido corporal al hueso púbico, una práctica que ya no se respalda. Una solución intermedia consiste en hacer una incisión en el cuerpo eréctil de la superficie ventral en la posición de las 6, en una carátula imaginaria, lejos de los nervios, y extirpar tejido eréctil dentro de la túnica para reducir el tamaño del cuerpo eréctil, con lo que se preserva algún tejido eréctil, además de los nervios del clítoris.

▶ Vaginoplastia

El momento para la vaginoplastia también es un tema que causa controversia en la reconstrucción genital. La presencia de una vagina no es necesaria hasta la pubertad y, al principio, sólo para permitir el paso de líquidos menstruales. Más adelante, la vagina es necesaria para la penetración vaginal, la fertilidad y, en la mayoría de las mujeres, una *identidad sexual* femenina saludable. Tal vez este no sea el caso para todas las mujeres; por ejemplo, una mujer con una vagina pequeña y una *identidad sexual* femenina con una preferencia sexual femenina tal vez no desee una vagina más grande. En pacientes con estructuras de Müller ausentes (de manera específica, un útero funcional) que tienen una *identidad sexual* femenina, la menstruación no es un problema y el momento de la vaginoplastia puede orientarse a partir de los deseos y la motivación de la paciente. En pacientes con seno urogenital común y vagina oculta, hay ventajas y desventajas de cirugía temprana en el primer año de vida en comparación con la cirugía posterior, antes de la pubertad (Farkas, *et al.*, 2001). La ventaja de la vaginoplastia temprana es la cercanía de la vagina al perineo y la menor hemorragia en los primeros años de la vida. Las principales desventajas son la pequeñez de las estructuras y que puede ser necesaria cirugía secundaria en el momento de la pubertad para corregir estenosis vaginal. En contraste, la cirugía retardada tiene las ventajas de operar en estructuras más grandes y la posibilidad de que la paciente pueda realizar dilatación vaginal posquirúrgica para prevenir estenosis (Hensle, *et al.*, 2006).

El tipo de vaginoplastia depende del nivel de masculinización. Para anomalías del seno urogenital, una vaginoplastia con colgajo suele permitir un orificio vaginal adecuado con separación de la uretra y la vagina (figura 43.27). En el caso de anomalías más elevadas del seno urogenital, tal vez se necesita la movilización urogenital parcial y el uso del seno urogenital común elongado como un colgajo vaginal anterior (figura 43.28) (Rink y Cain, 2008). En el caso de vagina ausente o muy corta, tal vez se necesite vaginoplastia de sustitución con injertos de intestino o piel (Thomas y Brock, 2007). En épocas más recientes, se ha usado con éxito mucosa oral para reconstrucción vaginal (Samuelson y Baker, 2006).

▶ Reconstrucción fálica

La reconstrucción fálica es una tarea formidable. No obstante, es fundamental que los esfuerzos reconstructivos continúen en esta área, sobre todo en el caso de pacientes con agenesia peneana o lesiones iatrogénicas y un genotipo XY y AR funcional. Se han desarrollado varias técnicas, como microanastomosis libre, colgajos de antebrazo con inervación radial, colgajos abdominales entubados con una prótesis peneana, y colgajos miocutáneos del recto abdominal. En el colgajo de antebrazo radial libre, se anastomosa el nervio pudendo al nervio cutáneo lateral del antebrazo. La arteria y la vena radial se anastomosan al epigastrio inferior, los pudendos internos o los vasos femorales. Las principales complicaciones con estos procedimientos son fístula, erosión prostética y mala sensibilidad. Los detalles técnicos de la anastomosis microvascular requieren que estos procedimientos se realicen en adolescentes y adultos. Aún no se han determinado las consideraciones psicológicas de una reconstrucción más o menos tardía. En épocas más recientes, De Castro y colaboradores (2007) describieron una técnica para crear un falo neonatal a partir de tejido de la pared abdominal. Resultados tempranos son promisorios pero se requiere seguimiento a largo plazo y la necesidad de revisión en el momento de la pubertad. Con técnicas de ingeniería de tejido más recientes, pueden estar en el horizonte mejores procedimientos de reconstrucción fálica.

BIBLIOGRAFÍA

Baskin LS *et al.*: Anatomical studies of hypospadias. J Urol 1998; 160(3, Pt 2):1108-1115; discussion 1137.

Baskin LS *et al.*: Anatomical studies of the human clitoris. J Urol 1999; 162(3, Pt 2):1015-1020.

Baskin LS *et al.*: Hypospadias and endocrine disruption: Is there a connection? Environ Health Perspect 2001; 109(11):1175-1183.

Baskin LS, Ebbers MB: Hypospadias: Anatomy, etiology, and technique. J Pediatr Surg 2006; 41(3):463-472.

Birnbacher R *et al.*: Gender identity reversal in an adolescent with mixed gonadal dysgenesis. J Pediatr Endocrinol Metab 1999; 12(5):687-690.

Camurdan AD *et al.*: Current stretched penile length: Cross-sectional study of 1040 healthy Turkish children aged 0 to 5 years. Urology 2007; 70(3):572-575.

Chang HJ *et al.*: The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: An analysis of 92 prenatally diagnosed cases. Am J Hum Genet 1990; 46(1):156-167.

Conte FA, Grumbach MM: Disorders of sexual determination and differentiation, Chapter 15. In: DG Gardner, D Shoback (eds.). Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 8th ed. McGraw-Hill, New York, 2007, pp. 562-610.

Daaboul J, Frader J: Ethics and the management of the patient with intersex: A middle way. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14(9):1575-1583.

De Castro R *et al.*: Phalloplasty and urethroplasty in children with penile agenesis: Preliminary report. J Urol 2007; 177(3):1112-1116; discussion 1117.

Fallat ME, Donahoe PK: Intersex genetic anomalies with malignant potential. Curr Opin Pediatr 2006; 18(3):305-311.

Farkas A *et al.*: 1-Stage feminizing genitoplasty: 8 years of experience with 49 cases. J Urol 2001; 165(6, Pt 2):2341-2346.

Griffin J *et al.*: The androgen resistance syndromes: Steroid 5 alpha-reductase deficiency, testicular feminization and related disorders. In: Scriver C (ed.) The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Vol. 3. McGraw-Hill, Philadelphia, PA, 1995, pp. 2967-2998.

Gross R, Crigler R: Clitorectomy for sexual abnormalities, indications and techniques. J Surg 1966; 59:300-308.

Hensle TW *et al.*: Sexual function following bowel vaginoplasty. J Urol 2006; 175(6):2283-2286.

Hughes IA: Congenital adrenal hyperplasia: A lifelong disorder. Horm Res 2007; 68(Suppl 5):84-89.

Jirasek J *et al.*: The relationship between the development of gonads and external genitals in human fetuses. Am J Obstet Gynecol 1968; 101:830.

Kim KS *et al.*: Expression of the androgen receptor and 5 alpha-reductase type 2 in the developing human fetal penis and urethra. Cell Tissue Res 2002; 307(2):145-153.

Kurzrock E *et al.*: Ontogeny of the male urethra: Theory of endodermal differentiation. Differentiation 1999; 64:115-122.

Lee PA *et al.*: Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics 2006; 118(2):e488-e500.

Levin HS: Tumors of the testis in intersex syndromes. Urol Clin North Am 2000; 27(3):543-551, x.

Loscalzo ML: Turner syndrome. Pediatr Rev 2008; 29(7):219-227.

McAleer IM, Kaplan GW: Is routine karyotyping necessary in the evaluation of hypospadias and cryptorchidism? J Urol 2001; 165 (6, Pt 1):2029–2031; discussion 2031-2032.

Miller W: Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia—A promising experimental therapy of unproven safety. Trends Endocrinol Metab 1998; 9:290-293.

Morland I: Management of intersex. Lancet 2001; 358(9298):2085-2086.

Oakes MB *et al.*: Complete androgen insensitivity syndrome—A review. J Pediatr Adolesc Gynecol 2008; 21(6):305-310.

Rey RA *et al.*: Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimullerian hormone measurement. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(2):627-631.

Rink RC, Cain MP: Urogenital mobilization for urogenital sinus repair. BJU Int 2008; 102(9):1182-1197.

Samuelson ML, Baker LA: Autologous buccal mucosa vulvovaginoplasty for high urogenital sinus. J Pediatr Urol 2006; 2(5): 486-488.

Speiser PW: Prenatal and neonatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. Horm Res 2007; 68(Suppl 5): 90-92.

Thomas JC, Brock JW III: Vaginal substitution: Attempts to create the ideal replacement. J Urol 2007; 178(5):1855-1859.

Wilson JD *et al.*: The hormonal control of sexual development. Science 1981; 211(4488):1278-1284.

Wilson JD *et al.*: Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. Endocr Rev 1993; 14(5):577-593.

Wisniewski AB *et al.*: Complete androgen insensitivity syndrome: Long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(8):2664-2669.

Wisniewski AB *et al.*: Congenital micropenis: Long-term medical, surgical and psychosexual follow-up of individuals raised male or female. Horm Res 2001; 56(1–2):3-11.

Woodhouse CR: Prospects for fertility in patients born with genitourinary anomalies. J Urol 2001; 165(6, Pt 2):2354-2360.

Zucker KJ: Re: Androgen imprinting of the brain in animal models and humans with intersex disorders: Review and recommendations. J Urol 2003; 169(6):2306; author reply 2306.>

Infertilidad masculina

44

Thomas J. Walsh, MD, MS; James F. Smith, MD, MS

La infertilidad se define como la falla para concebir a pesar de establecer relaciones sexuales sin protección durante un año. Casi 15% de las parejas experimentan infertilidad y, de este grupo, 20% tienen un factor masculino como único responsable; los factores masculinos contribuyen en otro 30% de los casos. En general, la infertilidad masculina se identifica por anomalías en un análisis de semen; sin embargo, otros problemas pueden contribuir a infertilidad a pesar de que el semen sea normal.

Las causas de infertilidad masculina varían de manera extensa, y los urólogos están preparados para evaluarlas. Es posible identificar y revertir (o mejorar) algunas causas de infertilidad masculina mediante cirugía *específica* o medicación, mientras que otras causas pueden identificarse, pero no revertirse. En ocasiones, no puede identificarse el motivo de la infertilidad o de un análisis de semen anormal; en esas circunstancias, se le considera idiopática. Estos casos pueden ser adecuados para tratamiento *empírico* que mejore las posibilidades de concepción. Antes de analizar el diagnóstico y tratamiento de infertilidad masculina, resulta conveniente una revisión de la endocrinología, fisiología y anatomía del aparato reproductor.

FISIOLOGÍA DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

▶ El eje hipotalámico–hipofisario–gonadal

El eje hipotalámico-hipofisario-gonadal (HPG) tiene importancia crítica en las funciones endocrinas (producción de testosterona) y exocrinas (maduración de espermatozoides) de los testículos. Deben revisarse varios conceptos endocrinos.

A. Clasificación de hormonas (figura 44.1)

Se requieren hormonas peptídicas y esteroides para la comunicación con el eje reproductor. Las hormonas peptídicas son pequeñas proteínas secretoras que se fijan a receptores en la membrana de la superficie celular e inducen una serie de eventos intracelulares. Las señales hormonales se transducen mediante vías de segundo mensajero cuyas acciones culminan en la fosforilación de varias proteínas que alteran la función celular. Las hormonas peptídicas fundamentales del eje HPG son la lutropina (hormona luteinizante, LH) y la folitropina (hormona estimuladora del folículo, FSH).

Las hormonas esteroides se derivan del colesterol y, a diferencia de las hormonas peptídicas, la mayor parte están almacenadas en gránulos secretores. Como resultado, la secreción de esteroides está limitada por la velocidad de producción. Puesto que son lipofílicas, las hormonas esteroides suelen ser permeables a la membrana celular. En plasma, las hormonas esteroides se fijan en gran medida a proteínas séricas, y sólo queda un pequeño componente "libre" disponible para difundirse en el espacio intracelular y fijarse a receptores. Una vez fijados a un receptor intracelular, los esteroides se translocan a sitios de reconocimiento de ácido desoxirribonucleico (DNA) dentro del núcleo, donde actúan mediante la regulación de la transcripción de genes de destino. Las hormonas esteroides fundamentales del eje HPG son testosterona (T) y estradiol (E2).

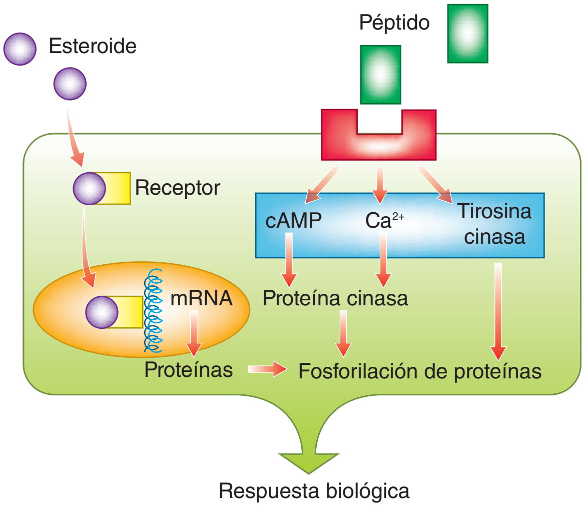
B. Ciclos de retroalimentación

La función endocrina y exocrina normal de los testículos depende de la acción orquestada de varias hormonas. La retroalimentación positiva y negativa es el principal mecanismo para la regulación hormonal. Con este mecanismo, una hormona puede regular su propia síntesis y acción o las de otra hormona. La acción de la hormona proporciona coordinación en diversos sitios y a través de respuestas múltiples. En el eje HPG, la retroalimentación negativa es responsable de reducir al máximo las perturbaciones hormonales y mantener la homeostasis.

▶ Anatomía del eje hipotalámico–hipofisario–gonadal (figura 44.2)

A. Hipotálamo

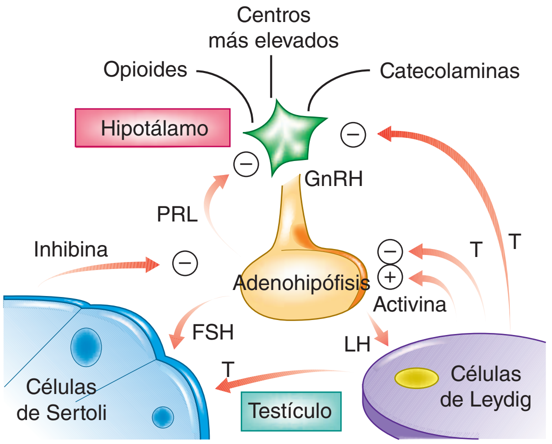
El hipotálamo recibe e integra información neuronal proveniente de la amígdala, el tálamo, la protuberancia, la retina y la corteza. La secreción pulsátil de gonadoliberina (hormona liberadora de gonadotropina, GnRH) del hipotálamo causa



▲ **Figura 44.1.** Dos clases de hormonas median la comunicación intercelular en el eje de la hormona reproductora: peptídicas y esteroides.

la secreción cíclica de hormonas hipofisarias y gonadales. Esto tiene vinculación anatómica con la hipófisis mediante un sistema vascular portal y vías neuronales, con lo que se evita la circulación sistémica. La gonadoliberina es un péptido de 10 aminoácidos secretado por neuronas en los núcleos preóptico y arqueado del hipotálamo. Una vez secretada en la circulación portal hipofisaria, la gonadoliberina tiene vida media de 5 a 7 minutos, y se le elimina casi por completo en el primer paso a través de la hipófisis, donde estimula la secreción de folitropina y lutropina.

La secreción de gonadoliberina responde a diversas señales hormonales y farmacológicas (cuadro 44.1) y también puede modificarse por tensión, ejercicio y dieta. La frecuencia de pulso de la secreción de gonadoliberina varía de una o dos veces en 24 horas a cada hora y puede abolirse mediante la administración de agonistas de la hormona.



▲ **Figura 44.2.** Componentes principales del eje HPG y vías de retroalimentación hormonal reconocidas. HPG, hipotalámica-hipofisario-gonadal; GnRH, gonadoliberina; PRL, prolactina; T, testosterona; FSH, folitropina; LH, lutropina; +, retroalimentación positiva; –, retroalimentación negativa.

Cuadro 44.1. Sustancias que modulan la secreción de gonadoliberina.

Modulador de gonadoliberina	Tipo de retroalimentación	Ejemplos
Opioides	Negativa, inhibidora	β-endorfina
Catecolaminas	Variable	Dopamina
Hormonas peptídicas	Negativa, inhibidora	Folitropina, lutropina
Esteroides sexuales	Negativa, inhibidora	Testosterona
Prostaglandinas	Positiva, estimuladora	Prostaglandina E_2

B. Adenohipófisis

Se localiza dentro de la silla turca del cráneo y secreta una serie de hormonas peptídicas, incluidas gonadotropinas. La gonadoliberina estimula la producción y liberación de folitropina y lutropina mediante un mecanismo dependiente del flujo de calcio. La sensibilidad de los gonadotropos hipofisarios a la gonadoliberina varía con la edad del paciente y el estado hormonal.

La lutropina y la folitropina son glucoproteínas compuestas de subunidades alfa y beta, y cada una codifica un gen separado. Las subunidades alfa de cada hormona son idénticas y similares a las de otras hormonas hipofisarias; por tanto, sus actividades biológicas únicas son conferidas por las subunidades beta. La secreción pulsátil de lutropina varía de 8 a 16 pulsos al día, y su amplitud varía en 100 a 300%. Los patrones de pulso reflejan la liberación de gonadoliberina y están regulados por andrógenos y estrógenos mediante retroalimentación negativa. La secreción pulsátil de folitropina ocurre casi cada 1.5 horas y también muestra variación en la amplitud. Ya que la secreción de folitropina tiene menor amplitud y vida media en suero más larga, su capacidad de respuesta a la gonadoliberina es más difícil de medir. Además de su regulación mediante hormonas esteroides en suero, la folitropina tiene, al parecer, capacidad de respuesta única e independiente a las proteínas gonadales inhibina y activina.

En los testículos, la lutropina estimula la esteroidogenia dentro de células de Leydig, mediante la inducción de la conversión mitocondrial del colesterol a pregnenolona y testosterona. La folitropina se fija a células de Sertoli y membranas espermatogoniales dentro de cada gónada y es el principal estimulador del crecimiento de los túbulos seminíferos durante el desarrollo e inicia la espermatogenia en la pubertad. En adultos, la principal función fisiológica de la folitropina es mantener la cantidad normal de espermatogenia. La folitropina y lutropina se fijan a los receptores de la superficie celular que activan la adenilato ciclasa y causan aumentos en el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) intracelular.

La adenohipófisis también produce y secreta prolactina, que tiene efecto en el eje HPG y la fertilidad. La prolactina es una proteína grande (23 kDa), globular, que potencia la producción de leche y la lactancia durante el embarazo. La función de la prolactina en hombres es mal comprendida, pero puede aumentar la concentración de receptores de lutropina en las células de Leydig y puede ayudar a sostener concentraciones intratesticulares elevadas de testosterona. También puede aumentar los efectos de los andrógenos en el crecimiento y las secreciones de las glándulas sexuales accesorias masculinas. Las concentraciones normales de prolactina pueden ser importantes en el mantenimiento de la libido. Al parecer, la elevación en la prolactina elimina la pulsatilidad de la gonadotropina al interferir con la liberación episódica de gonadoliberina. Lo importante es que una prolactina muy elevada puede ser evidencia de un adenoma secretor de prolactina de la hipófisis (prolactinoma) que requiere mayor evaluación.

C. Los testículos

La reproducción masculina normal requiere que estas gónadas tengan función endocrina (producción de esteroides) y exocrina (maduración y excreción de espermatozoides). Ambas funciones se encuentran bajo el control del eje HPG. La esteroidogenia ocurre en el compartimento intersticial, donde residen las células de Leydig. La espermatogenia ocurre en los túbulos seminíferos con el apoyo de las células de Sertoli.

1. Testículo endocrino. Los varones suelen producir casi 5 g/día de testosterona. Casi 2% de la testosterona circula “libre” en el suero y se le considera la fracción con actividad biológica. La testosterona restante está unida a globulina fijada a hormona sexual (SHBG) y, en una extensión un poco menor, albúmina dentro de la sangre. Varios trastornos pueden alterar las concentraciones de SHBG dentro de la sangre y cambiar, por tanto, la cantidad de testosterona libre o biodisponible para los tejidos. Los estrógenos elevados y las hormonas tiroideas reducen la SHBG en plasma y aumentan la fracción de testosterona libre, mientras que los andrógenos, la somatotropina y la obesidad aumentan las concentraciones de SHBG y reducen la fracción de andrógeno activa. Más aún, a medida que el hombre envejece, las concentraciones de SHBG aumentan. La testosterona es un regulador primario de su propia producción mediante retroalimentación negativa en el eje HPG.

La testosterona se metaboliza en dos metabolitos primarios en los tejidos de destino: 1) dihidrotestosterona (DHT) mediante la enzima 5-alfa-reductasa, y 2) estradiol mediante la enzima aromatasa. DHT es un andrógeno más potente que la testosterona y, en muchos tejidos, la conversión de testosterona en DHT es necesaria para la acción del andrógeno. Aunque la aromatasa está en muchos tejidos, los adipocitos son importantes en la aromatización de la testosterona a estradiol. Aunque aún falta dilucidar los mecanismos, el estradiol es, al parecer, fundamental en la regulación del eje HPG.

2. Testículo exocrino. La folitropina actúa sobre todo en las células de Sertoli dentro de los túbulos seminíferos para inducir la producción de varias proteínas necesarias para la espermatogenia, como proteínas de fijación a andrógeno, transferrina, lactato, ceruloplasmina, clusterina, activador del plasminógeno, prostaglandinas y varios factores de crecimiento. Mediante estas acciones, el crecimiento de los túbulos seminíferos se estimula durante el desarrollo, y la producción de espermatozoides inicia durante la pubertad y se mantiene en la edad adulta.

3. Inhibina y activina. La inhibina es una proteína de 32 kDa derivada de las células de Sertoli, que inhibe la liberación de folitropina de la adenohipófisis. La folitropina estimula la producción de inhibina, lo que actúa como retroalimentación negativa en la hipófisis y el hipotálamo. La activina, una hormona peptídica con homología estructural para transformar factor de crecimiento-beta, estimula, al parecer, la secreción de folitropina a través de su acción en el hipotálamo y la hipófisis. Los receptores de activina se encuentran en un anfitrión de tejidos extragonadales, lo que sugiere que esta hormona puede tener varias funciones como factor de crecimiento o regulador en el cuerpo.

ESPERMATOGENIA

Es un proceso complejo en que citoblastos multipotentes primitivos se dividen para renovarse a sí mismos o para producir células hijas (mitosis) que se dividen aún más (meiosis) para volverse espermatozoides. Estos procesos ocurren dentro de los túbulos seminíferos de los testículos. De 80 a 90% del volumen testicular está conformado por túbulos seminíferos y células germinativas en varias etapas de desarrollo. Por tanto, no resulta sorprendente que la hipertrofia y la atrofia testicular estén correlacionadas con fuerza a los parámetros de semen.

▶ Células de Sertoli

Recubren los túbulos seminíferos y están vinculadas a unión intercelular hermética. Estos complejos de unión dividen el espacio del túbulo seminífero en los compartimentos basales (membrana basal) y adluminal (luz) y forman la base para la barrera hematotesticular. Como resultado de esta barrera de unión intercelular hermética, la espermatogenia ocurre en un sitio con privilegios inmunitarios. Esta cualidad del sistema inmunitario es fundamental, dado que los espermatozoides se producen en la pubertad y, por tanto, contienen antígenos externos. El reconocimiento inmunitario se desarrolla durante el primer año de vida.

Las células de Sertoli propician la espermatogenia y participan en la fagocitosis de células germinativas. La fijación de folitropina a receptores de folitropina con alta afinidad en las células de Sertoli induce la producción y secreción de proteínas de fijación de andrógenos. Dentro del líquido luminal, estas proteínas se fijan a testosterona que lleva a concentraciones 20 a 50 veces mayores a las que se encuentran en suero. Otros efectos reguladores de las células de Sertoli son la producción de inhibina y complejos receptores de ligandos, como el de c-*kit*.

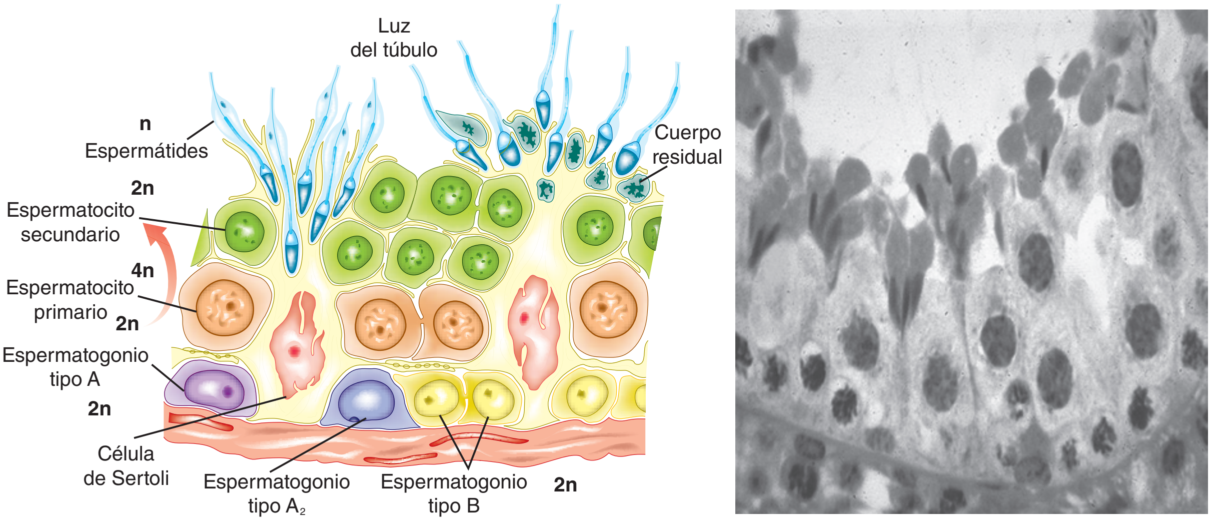


Figura 44.3. Maduración testicular de célula germinativa de espermatogonio a espermátide.

Células germinativas

Están muy ordenadas dentro del corte transversal de los túbulos seminíferos. Los espermatogonios se encuentran en la membrana basal y les siguen espermatocitos primarios, espermatocitos secundarios y, por último, espermátides dentro de la luz tubular. Se han identificado trece etapas de diferenciación de la célula germinativa en los humanos. Las uniones intercelulares herméticas de las células de Sertoli mantienen a espermatogonios y espermatocitos tempranos dentro del compartimento basal, mientras todas las etapas subsecuentes del desarrollo de células germinativas ocurren dentro del compartimento adluminal. Las células germinativas se estadifican por su morfología histológica. Hay espermatogonios de tipo A oscuros (Ad), pálidos (Ap) y tipo B, además de espermatocitos primarios preleptotenos, leptotenos, cigotenos y paquitenos, espermatocitos secundarios, y espermátides Sa, Sb, Sc, Sd_1 y Sd_2 (figura 44.3).

La espermatogenia es un proceso cíclico que incluye la división de citoblastos espermatogónicos en espermátides elongadas. Varios ciclos individuales de espermatogenia coexisten dentro del epitelio germinal en un momento determinado. En los humanos, un ciclo espermatogénico completo requiere de 60 a 80 días. Las cohortes de células germinativas de desarrollo similar están vinculadas con puentes citoplásmicos y maduran al unísono. Esta vinculación citoplásmica de las células se organiza en un patrón en espiral a lo largo del túbulo seminífero y lleva a la producción consistente y estable de espermatozoides maduros.

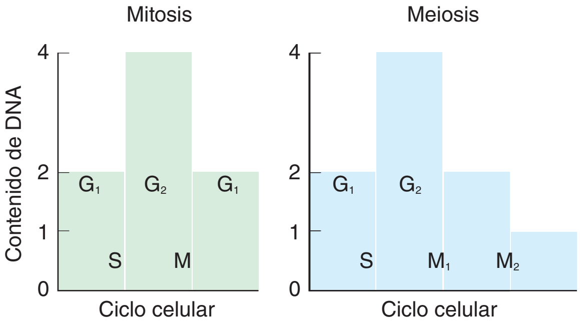
Genética de la espermatogenia

La mitosis es el proceso mediante el cual las células somáticas se replican para formar células hijas idénticas en el aspecto genético. La meiosis es el proceso mediante el cual las células germinativas se replican. Como resultado de la meiosis, se forman células hijas denominadas *gametos* que contienen la mitad del material genético de la célula madre y, por tanto, permiten la reproducción. Esta diferencia fundamental en la replicación celular genera diversidad genética mediante la selección natural.

La vida de una célula se divide en ciclos que están relacionados con diferentes actividades de replicación de DNA. Sólo 5 a 10% del ciclo celular se dedica a la fase mitótica (M), en que ocurren las divisiones genética (DNA) y celular. La mitosis es una serie precisa de acontecimientos que requieren duplicación completa del material genético (cromosomas), degeneración de la envoltura nuclear y división igual de cromosomas y citoplasma en dos células hijas (cuadro 44.2). La diferencia entre la replicación mitótica y la meiótica es que, en la mitosis, a una sola duplicación de DNA le sigue una división celular; sin embargo, en la meiosis tienen lugar dos divisiones celulares para crear cuatro células hijas

Cuadro 44.2. Fases del ciclo celular y la mitosis.

Fase mitótica	Ciclo celular	Descripción de eventos
Interfase	C_1, S, C_2	Ocurre duplicación de DNA.
Profase	M	Degenera la envoltura nuclear; se forma el huso.
Metafase	M	Los cromosomas se alinean en el ecuador celular.
Anafase	M	Los cromosomas duplicados se separan.
Telofase	M	Cromosomas a los polos, se divide el citoplasma.



▲ **Figura 44.4.** Cambios en el contenido de DNA nuclear con la mitosis y la meiosis. C, fase crecimiento; S, fase de síntesis de DNA; M, fase mitótica.

(figura 44.4). Como consecuencia, después de la meiosis, las células hijas (gametos) sólo contienen la mitad de cromosomas de la célula madre y se dice que son haploides (*n*), en oposición a diploides (2*n*). Otras diferencias importantes entre mitosis y meiosis se delinean en el cuadro 44.3.

Etapas de la espermatogenia

A partir de la pubertad, el proceso de espermatogenia requiere división celular rápida y organizada, que no se ve en otras estirpes celulares del cuerpo humano. Como resultado, estas células tan especializadas se producen en grandes cantidades: hasta 300 espermatozoides por gramo de tejido testicular por segundo. Los espermatogonios de tipo B se someten a mitosis para producir espermatocitos primarios diploides (2*n*), que luego duplican su DNA durante la interfase. Después de la primera división meiótica, cada célula hija contiene un solo compañero del par de cromosomas homólogo y se le denomina espermatocito secundario (2*n*). Durante la segunda división meiótica, las cromátides se separan en el centrómero, produciendo espermátides haploides (*n*).

Cuadro 44.3. Diferencias esenciales entre mitosis y meiosis.

Mitosis	Meiosis
Ocurre en células somáticas	Ocurre en células del ciclo sexual
Una división celular, dos células hijas	Dos divisiones celulares, cuatro células hijas
Se mantiene el número de cromosomas	El número de cromosomas se reduce a la mitad
No hay apareamiento, cromosomas homólogos	Sinapsis de homólogos, profase I
No hay cruzamiento	Más de un cruzamiento por par homólogo
Se dividen los centrómeros, anafase	Se dividen los centrómeros, anafase II
Genotipo idéntico de la hija	Variación genética en las células hijas

Espermiogenia

Es el proceso mediante el cual los espermátides maduran para volverse espermatozoides elongados dentro del compartimento basilar de los túbulos seminíferos. Este proceso requiere varias semanas, junto con lo siguiente: 1) formación del acrosoma a partir del cuerpo de Golgi; 2) formación del flagelo a partir del centriolo; 3) reorganización de las mitocondrias alrededor de la parte media; 4) compactación extensa del material nuclear, y 5) eliminación de citoplasma residual.

Muchos elementos celulares contribuyen a los cambios morfológicos celulares durante la espermiogenia, como la estructura de los cromosomas, las proteínas cromosómicas relacionadas, la capa de teca citoesquelética perinuclear, los microtúbulos en el núcleo, la actina subacrosómica y las interacciones de las células de Sertoli. Al completarse la elongación de los espermátides, el citoplasma de la célula de Sertoli se retrae alrededor del espermatozoide en desarrollo, despojándolo de todo el citoplasma innecesario y extruyéndolo en la luz del túbulo. El espermatozoide maduro tiene muy poco citoplasma.

Maduración de los espermatozoides

Los espermatozoides testiculares tienen movilidad limitada o nula y, por tanto, son incapaces de fertilizar de manera natural un óvulo (lo que tiene consecuencias clínicas significativas). Sólo se vuelven funcionales después de atravesar el epidídimo, donde ocurre maduración adicional. En el aspecto anatómico, el epidídimo está dividido en tres regiones: cabeza, cuerpo y cola. Mientras el proceso de maduración espermática en el epidídimo aún se está dilucidando, queda claro que ocurren varios cambios en los espermatozoides mientras lo recorren. Estos cambios incluyen alteraciones en la membrana celular polarizada, composición de proteínas de membrana, inmunorreactividad, contenido de fosfolípidos y ácidos grasos, y actividad de la adenilato ciclasa. El tiempo de tránsito del espermatozoide a través del epidídimo es de 10 a 15 días.

FECUNDACIÓN

Durante la concepción natural, la fecundación suele ocurrir dentro de la porción ampulosa de las trompas de Falopio. Por lo general, la ovulación ocurre durante la parte media del ciclo menstrual femenino y puede predecirse por calendario, cambios en la temperatura corporal, detección química de la lutropina o cambios en el moco cervical. Este moco se vuelve más abundante y acuoso, por lo que facilita la entrada de los espermatozoides en el útero y los protege del entorno vaginal ácido. Una vez dentro del conducto reproductor femenino, el espermatozoide experimenta cambios fisiológicos a los que se denomina capacitación.

Después de hacer contacto con el óvulo, el espermatozoide experimenta hiperactivación, caracterizada por cambios profundos en la movilidad (movimientos largos, a la manera de un látigo de la cola del espermatozoide). Se liberan enzimas líticas del acrosoma para permitir la penetración de la superficie externa del óvulo. Una vez completada la reacción del acrosoma, el contacto entre el espermatozoide y el óvulo es mediado por ligandos y receptores específicos en la superficie de cada gameto.

Una vez que un solo espermatozoide entra en la zona pelúcida del óvulo, éste se vuelve impenetrable para espermatozoides adicionales. Después de la fecundación, el óvulo reanuda la meiosis y forma un huso de metafase II. El centriolo del espermatozoide, contenido dentro de la pieza media, es crucial para la formación temprana del huso y la posterior embriogénesis.

DIAGNÓSTICO DE INFERTILIDAD MASCULINA

Los propósitos de la evaluación de la infertilidad en varones son: 1) identificar y corregir las causas reversibles de infertilidad masculina, con el objetivo de permitir a una pareja concebir mediante el coito o con la menor cantidad de tecnología; 2) identificar trastornos irreversibles que sean tratables con tecnología reproductiva asistida (ART) usando los espermatozoides del varón; 3) identificar trastornos irreversibles en que no se pueden obtener los espermatozoides del hombre, en cuyo caso la pareja puede considerar espermatozoides donados o la adopción; 4) identificar enfermedades médicas que pueden relacionarse con infertilidad y que requieren tratamiento, y 5) identificar causas genéticas específicas de infertilidad que pueden transmitirse a la descendencia o tener efecto en ésta. Dado que un factor masculino puede ser la causa de la infertilidad en 30 a 40% de las parejas y es un factor contribuyente en 50% de los casos, es importante evaluar a ambos miembros de la pareja en paralelo. La evaluación urológica completa es importante, porque la infertilidad masculina puede ser el síntoma de presentación de una enfermedad sistémica oculta pero significativa. La evaluación debe ser lo más completa posible.

ANTECEDENTES

La evaluación de un hombre empieza con la obtención de antecedentes reproductivos, médicos y quirúrgicos completos (cuadro 44.4). Componentes importantes de esos antecedentes son: 1) duración de la infertilidad, calendario del coito y frecuencia de éste, además de salud sexual; 2) trastornos anteriores para paternidad o fertilidad; 3) enfermedades y desarrollo infantiles; 4) enfermedades médicas, infecciones y medicaciones anteriores; 5) cirugías o traumatismos anteriores, y 6) exposición a posibles toxinas gonadales, como calor, radiación, solventes químicos o pesticidas.

La investigación de antecedentes sexuales es importante porque muchas parejas no saben cómo calendarizar con precisión las relaciones sexuales para lograr el embarazo. Después del coito, los espermatozoides residen dentro del moco cervical y las criptas durante 1 a 2 días y pueden sobrevivir aún más; por tanto, una frecuencia adecuada de relaciones sexuales es cada dos días. Los lubricantes basados en agua, la mayoría de las lociones dérmicas y la saliva pueden reducir la movilidad de los espermatozoides *in vitro* y deben evitarse. Si se requieren, lubricantes aceptables son aceites vegetales, de cártamo y de cacahuate (maní), además de clara de huevo.

También es importante indagar antecedentes médicos y quirúrgicos generales. La fiebre o la infección aguda pueden reducir la función testicular y la calidad del semen. Dado que la espermatogenia suele requerir por lo menos 60 días para completarse, el efecto de estas situaciones tal vez no sea observable en el semen sino hasta dos meses después de

Cuadro 44.4. Componentes de la toma de antecedentes por infertilidad.

- Antecedentes de fertilidad
  - Embarazos anteriores (todas las parejas)
  - Duración de la infertilidad
  - Tratamientos previos contra la infertilidad
  - Evaluación femenina
- Antecedentes sexuales
  - Erecciones
  - Calendarización y frecuencia
  - Lubricantes
- Antecedentes de desarrollo
  - Criptorquidia
  - Cáncer y tratamientos en la infancia
  - Orquitis parotídica
  - Desarrollo puberal
- Antecedentes médicos
  - Fiebres
  - Enfermedad sistémica (diabetes, cáncer, infección)
  - Enfermedades genéticas (mucoviscidosis, síndrome de Klinefelter)
- Antecedentes quirúrgicos
  - Orquidopexia, criptorquidia
  - Herniorrafia
  - Traumatismo, torsión
  - Cirugía pélvica, vesical o retroperitoneal
  - Resección transuretral por hiperplasia benigna prostática
  - Inicio de la pubertad
- Antecedentes familiares
  - Criptorquidia
  - Defectos de línea media (síndrome de Kartagener)
  - Hipospadias
  - Exposición a dietilestilbestrol
  - Otros síndromes raros (vientre en ciruela pasa, etc.)
- Medicaciones
  - Testosterona
  - Nitrofurantoína
  - Cimetidina
  - Sulfasalazina
  - Espironolactona
  - Alfa-bloqueadores
- Antecedentes sociales
  - Alcoholismo
  - Tabaquismo
  - Uso de cocaína
  - Uso de esteroides anabólicos
- Antecedentes ocupacionales
  - Exposición a radiación ionizante
  - Exposición crónica al calor (saunas)
  - Manejo de tintas con anilina
  - Manejo de pesticidas
  - Manejo de metales pesados (plomo)

ocurridas. Los procedimientos quirúrgicos en la vejiga, retroperitoneo o pelvis pueden llevar a infertilidad al causar disfunción eyaculatoria por daño del cuello de la vejiga, los nervios simpáticos o el plexo nervioso pélvico. La cirugía por hernia puede producir obstrucción de los conductos deferentes en 1% de los casos; esta incidencia puede elevarse por el aumento reciente en el uso de parches de malla que provocan inflamación con facilidad.

Las enfermedades infantiles pueden tener efecto significativo en la fertilidad. La orquitis unilateral marcada se observa en casi un tercio de las infecciones parotídicas pospuberales, y orquitis bilateral en 10%. Es posible que la orquitis parotídica cause necrosis por presión del tejido testicular debida a edema considerable, con el posterior desarrollo de atrofia testicular. La criptorquidia está relacionada con menor producción de espermatozoides. Esto es cierto para casos unilaterales y bilaterales. Estudios longitudinales de niños afectados muestran que cifras de espermatozoides demasiado bajas pueden encontrarse en 30% de los hombres con criptorquidia unilateral y en 50% con bilateral. Aunque es difícil estudiarla desde el punto de vista epidemiológico, la criptorquidia produce, al parecer, un riesgo más elevado de infertilidad. La orquidopexia temprana puede reducir el riesgo de falla espermatogénica, al igual que el riesgo de cáncer testicular.

Los antecedentes de exposición y medicación pueden ser muy relevantes para la fertilidad. Se han encontrado cifras menores de espermatozoides en trabajadores expuestos a pesticidas específicos, que pueden alterar el equilibrio normal entre testosterona y estrógeno. La exposición a radiación ionizante hasta de cGy puede causar reducciones temporales en la producción de espermatozoides, y reducciones permanentes o marcadas con dosis más elevadas. A varios fármacos (cuadro 44.5) e inhalantes como tabaco, cocaína y mariguana también se les ha considerado gonadotoxinas, aunque sus efectos pueden ser reversibles si se abandona su uso. Los esteroides anabólicos, a menudo tomados para aumentar la masa y el desarrollo muscular, actúan como anticonceptivos al inhibir el eje hipofisario-gonadal. Debe desalentarse la exposición de rutina a calor húmedo al usar tinas calientes o saunas, porque esas actividades pueden elevar la temperatura intratesticular y alterar la producción de espermatozoides. Otras características relacionadas con la infertilidad son obesidad, exposición a radiación electromagnética (como exposición significativa a líneas de alta tensión, teléfonos celulares en la posición de encendido), estado ocupacional (trabajadores de limpieza, pintores y granjeros) y tensión laboral o psicológica.

Cuadro 44.5. Medicaciones relacionadas con alteraciones de la eyaculación.

- Antihipertensivos (tiazidas)
- Alfa-bloqueadores adrenérgicos
- Antipsicóticos
    - Tioridazina
    - Haloperidol
    - Librio
- Antidepresores
    - Imipramina
    - Amitriptilina

Los antecedentes familiares y de desarrollo también proporcionan pistas sobre la etiología de la infertilidad. Antecedentes familiares de mucoviscidosis, un trastorno relacionado con ausencia congénita de los conductos deferentes (CAVD), o trastornos de intersexo son importantes. La existencia de hermanos con problemas de fertilidad puede sugerir que en la familia existe una microeliminación en el cromosoma Y o una anomalía citogenética (cariotipo). Antecedentes de inicio demorado de la pubertad pueden sugerir síndrome de Kallmann o Klinefelter. Antecedentes de infecciones recurrentes de las vías respiratorias pueden sugerir un característico defecto ciliar de los síndromes de cilios inmóviles. Es importante recordar que las tecnologías reproductivas permiten que la mayoría de los hombres afligidos con estos trastornos se vuelvan padres y, por tanto, permitan la perpetuación de anomalías genéticas que no deberían sostenerse.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Es importante la exploración completa del hombre infértil, para identificar problemas de salud relacionados con su condición. Por ejemplo, el sujeto debe tener virilización adecuada; signos de menor pelo corporal o ginecomastia pueden sugerir deficiencia de andrógenos.

Es necesario palpar el contenido escrotal con todo cuidado, mientras el paciente se encuentra de pie. Como en ocasiones esto resulta incómodo en el aspecto psicológico para hombres jóvenes, un consejo útil es hacer la exploración lo más eficiente y práctica posible. Deben observarse dos características relacionadas con el testículo: tamaño y consistencia. El tamaño se evalúa al medir el eje largo y el ancho; como una opción, puede colocarse un orquidómetro cerca del testículo para determinar el volumen (figura 44.5). Se han reportado valores estándar del tamaño del testículo para hombres normales, que incluyen una media de longitud de 4.6 cm (rango: 3.6 a 5.5 cm), media de ancho de 2.6 cm (rango: 2.1 a 3.2 cm), y media de volumen de 18.6 ml (± 4.6 ml) (figura 44.6). La consistencia es más difícil de evaluar, pero puede describirse como firme (normal) o suave (anormal). A los testículos más pequeños de lo normal se les denomina hipotónicos, mientras que a los que son más suaves se les denomina atróficos. Ambos trastornos sugieren alteración en la espermatogenia.

También debe examinarse el área peritesticular. Entre las irregularidades del epidídimo (localizado en sentido posterior-lateral al testículo) se incluyen induración, dolor a la palpación o quistes. Resulta fundamental observar la presencia o ausencia de los conductos deferentes escrotales, porque 2% de los hombres infértiles pueden presentar CAVD.

La congestión del plexo pampiniforme de las venas en el escroto es indicativa de varicocele. La asimetría de los cordones espermáticos es la observación inicial usual, seguida de la sensación de una “bolsa de gusanos” cuando se produce la

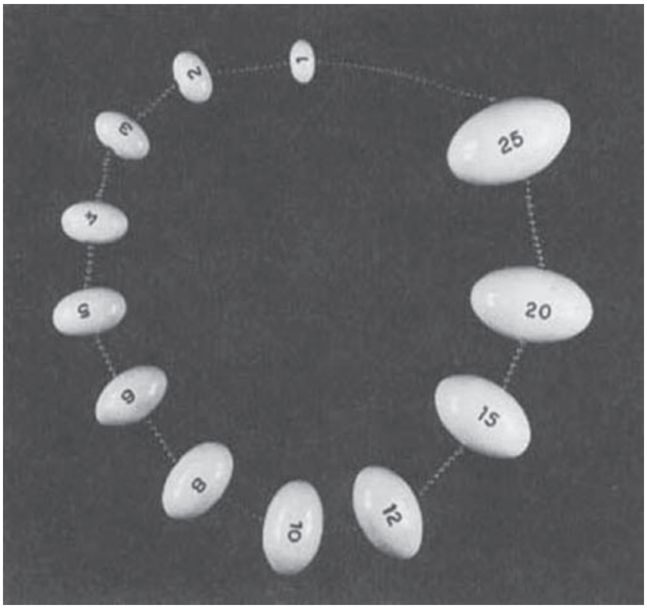


Figura 44.5. Orquidómetro de Prader para medir el volumen testicular. (Reproducida, con permiso, de: McClure RD. Endocrine investigation and therapy. Urol Clin North Am, 1987;14:471.)

circulación sanguínea retrógrada a través de las venas pampiniformes mediante una maniobra de Valsalva. Por lo general, los varicoceles se encuentran en el lado izquierdo (90%) y suelen relacionarse con atrofia del testículo izquierdo. Una discrepancia en el tamaño del testículo entre los lados derecho e izquierdo alerta al médico sobre esta posibilidad.

También deben identificarse anomalías de la próstata o el pene. Las anomalías peneanas, como hipospadias, curvatura anormal o fimosis, pueden producir la aportación inadecuada de semen a la bóveda vaginal superior durante el coito. La infección prostática puede detectarse mediante el dato de una próstata con consistencia de hule, y con dolor a la palpación en la exploración rectal. En ocasiones se diagnostica cáncer de próstata, a menudo sospechado por firmeza inusual o un nódulo dentro de la próstata, en hombres infértiles. Las vesículas seminales hipertróficas, indicativas de obstrucción del conducto eyaculador (EDO), también pueden palparse en la exploración rectal.

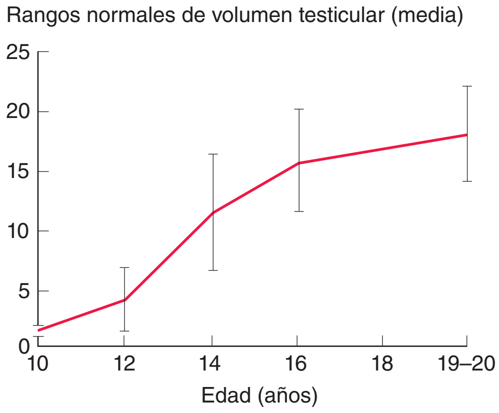


Figura 44.6. Valores normales para volumen testicular en relación con la edad. (Redibujada y reproducida, con permiso, de: Zachman M *et al*. Testicular volume during adolescence: Cross-sectional and longitudinal studies. Helv Paediatr Acta, 1974;29:61; y McClure RD. Endocrine investigation and therapy. Urol Clin North Am, 1987;14:471.)

ANÁLISIS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio son una parte importante de la evaluación de la infertilidad masculina.

Análisis de semen

Un análisis de semen realizado con cuidado es la fuente primaria de información sobre la producción de espermatozoides y la permeabilidad del aparato reproductor. Sin embargo, no es una medida de la fertilidad. Un análisis anormal de semen lo único que sugiere es la probabilidad de menor fertilidad. A partir de estudios se ha determinado que hay ciertos límites de adecuación debajo de los cuales puede ser difícil iniciar un embarazo. La Organización Mundial de la Salud (2009) identificó los valores de esos análisis de semen y los considera criterios mínimos de calidad "normal" del semen (cuadro 44.6). De acuerdo con las estadísticas, es más difícil lograr un embarazo si un parámetro de semen se encuentra debajo de los que aparecen en la lista. De estas

Cuadro 44.6. Análisis de semen (estándares mínimos de adecuación).

Volumen eyaculado	> 1.5 ml
Concentración de espermatozoides	> 215 × 10^6/ml
Movilidad	≥ 40%
Movilidad progresiva	≥ 30%
Morfología	> 4% formas con morfología normal

Nota: no debe haber aglutinación, leucocitos o mayor viscosidad.

variables relacionadas con el semen, la cifra y la movilidad son los que se correlacionan mejor con la fertilidad.

A. Recolección de semen

La calidad del semen puede variar de manera amplia en un individuo normal de un día a otro, y los resultados del análisis de semen son dependientes de la técnica de recolección. Por ejemplo, el periodo de abstinencia sexual antes de la recolección de la muestra es una fuente de amplia variabilidad. Con cada día de abstinencia (hasta una semana), el volumen de semen puede aumentar hasta en 0.4 ml, y las concentraciones de espermatozoides pueden aumentar en 10 a 15 millones/ml. La movilidad de los espermatozoides tiende a caer cuando la abstinencia es > 5 días. Por esta razón se recomienda que el semen se recolecte después de 48 a 72 horas de abstinencia sexual.

Para establecer valores de referencia de la calidad del semen, se requieren por lo menos dos muestras. El semen debe recolectarse mediante autoestimulación, *coitus interruptus* (menos recomendable) o con un condón especial (sin espermicida), en un contenedor de vidrio o de plástico limpio. Ya que la movilidad de los espermatozoides se reduce después de la eyaculación, la muestra debe analizarse en la hora siguiente a la obtención. Durante el tránsito, la muestra debe mantenerse a la temperatura corporal.

B. Características físicas y variables medidas

El semen fresco es un coágulo que se licua 15 a 30 minutos después de la eyaculación. El volumen eyaculado debe ser por lo menos de 1.5 ml, porque volúmenes más pequeños tal vez no tengan amortiguamiento suficiente contra la acidez vaginal. Un volumen bajo de eyaculado puede indicar eyaculación retrógrada, EDO, recolección incompleta o deficiencia de andrógenos. La concentración debe ser > 20 millones de espermatozoides/ml. La movilidad de los espermatozoides se evalúa de dos maneras: 1) la fracción de espermatozoides que se está moviendo, y 2) la calidad del movimiento (la rapidez con que nadan y qué tan recto lo hacen).

La citología o morfología de los espermatozoides es otra medida de la calidad del semen. Al evaluar las dimensiones exactas y la forma característica de la cabeza, la parte media y la cola del espermatozoide, se le puede clasificar como “normal” o no. En el sistema de clasificación más estricto (morfología de Kruger), sólo 14% de los espermatozoides en el eyaculado tienen aspecto normal. En realidad, este número se correlaciona con el éxito de la fecundación del óvulo *in vitro* y, por tanto, se le atribuye verdadera significancia clínica. Además, la morfología del espermatozoide es un indicador sensible de la salud testicular general, porque estas características se determinan durante la espermatogenia. La función de la morfología de los espermatozoides en la evaluación de la infertilidad masculina es complementar otros tipos de información para estimar mejor las oportunidades de fertilidad.

C. Análisis de semen asistido por computadora

Como un esfuerzo por eliminar las variables subjetivas inherentes al análisis manual, el análisis de semen asistido por computadora (CASA) une la tecnología de video con la digitalización y el procesamiento con microchips para ordenar en categorías las características de los espermatozoides mediante algoritmos. Aunque la tecnología es promisoria, cuando los análisis manuales de semen se comparan con CASA en muestras idénticas, CASA puede sobrestimar las cifras de espermatozoides en 30%, con concentraciones más elevadas de células contaminantes, como espermatozoides inmaduros o leucocitos. Además, a concentraciones más elevadas de espermatozoides, la movilidad puede subestimarse con CASA. Esta tecnología tiene valor aceptado en el entorno de investigación en algunos laboratorios clínicos.

D. Análisis de leucocitos en semen

Los glóbulos blancos (leucocitos) están presentes en todos los eyaculados y son importantes en la vigilancia inmunitaria y la eliminación de espermatozoides anormales. La leucocitoespermia o pioespermia (el aumento de leucocitos en el eyaculado) se define como > 1 × 10^6 leucocitos/ml de semen, pero no es una causa significativa de subfertilidad masculina y su tratamiento está en debate. La prevalencia de leucocitospermia va de 2.8 a 23% de hombres infértiles. En general, los neutrófilos predominan entre las células inflamatorias (cuadro 44.7). Este trastorno se detecta mediante varios ensayos diagnósticos, como tinciones diferenciales (Papanicolaou), tinción con peroxidasa (que detecta la enzima peroxidasa en neutrófilos), e inmunocitología.

Los anticuerpos antiespermáticos (ASA) pueden encontrarse en tres lugares: suero, plasma seminal y fijados a espermatozoides. Los anticuerpos fijados a espermatozoides son los más relevantes. Las clases de anticuerpos que, al parecer, tienen relevancia clínica son inmunoglobulina G (IgG) e IgA.

Cuadro 44.7. Células que intervienen en la leucocitospermia.

Tipo celular	Abundancia relativa
Neutrófilos	++++
Monocito/macrófago	+
Linfocitos T cooperadores	+
Linfocitos T supresores	++
Linfocitos B	+

Cuadro 44.8. Frecuencia de datos en análisis de semen de hombres infértiles.

	Porcentaje
Todo normal	55
Aislado anormal	37
Baja motilidad	26
Cifra baja	8
Volumen	2
Morfología	1
Sin espermatozoides	8

El anticuerpo IgG se deriva de la producción local y de la transudación de la circulación sanguínea (1%). Se considera que IgA sólo tiene derivación local.

Análisis complementarios de semen: fructosa seminal y análisis de orina poseyaculación

La fructosa es un carbohidrato secretado en altas concentraciones en las vesículas seminales y suele estar presente en el eyaculado. Cuando está ausente, puede existir agenesia u obstrucción de las vesículas seminales. El análisis de fructosa seminal está indicado en hombres con bajos volúmenes de eyaculado y sin espermatozoides. Un análisis de orina después de la eyaculación inspecciona la primera orina expulsada después de la eyaculación en busca de la presencia de espermatozoides. Si se identifican en la orina, se hace un diagnóstico de eyaculación retrógrada. Esta prueba está indicada cuando el volumen eyaculado se encuentra debajo de lo normal (cuadro 44.8).

Análisis de anticuerpos antiespermatozoides (ASA)

Los testículos son sitios con privilegios inmunitarios a causa de la barrera hematotesticular formada por las uniones intercelulares herméticas de las células de Sertoli. La infertilidad autoinmunitaria puede surgir cuando dicha barrera se rompe y el cuerpo queda expuesto a antígenos contra los espermatozoides. El traumatismo del testículo y la vasectomía son dos maneras comunes en que esto ocurre y da lugar a ASA. Los ASA pueden estar relacionados con transporte alterado de espermatozoides a través del aparato reproductor o alteraciones en la fecundación del óvulo. Un ensayo para ASA debe considerarse en las siguientes circunstancias: 1) cuando el análisis de semen muestra aglutinación persistente de espermatozoides; 2) cuando hay baja movilidad de espermatozoides con antecedentes de lesión o cirugía testicular; 3) existe leucocitoespermia idiopática, o 4) hay infertilidad sin explicación.

Análisis de hinchazón hipoosmótica

La movilidad es la medida de la viabilidad de un espermatozoide que se usa con más frecuencia. Sin embargo, estudios sugieren que algunos espermatozoides sin movilidad aún pueden ser viables. Por supuesto, hay trastornos clínicos, como síndrome de cilios inmóviles o de espermatozoides testiculares, en que los espermatozoides pueden estar inmóviles pero ser saludables y viables. Dado que estos espermatozoides pueden usarse junto con la inyección intracitoplásmica de espermatozoide (ICSI) para formar embriones saludables, su identificación reviste importancia clínica. La viabilidad celular puede evaluarse sin invasión mediante el uso del principio fisiológico de inflamación hipoosmótica. Las células viables con membranas funcionales se hinchan cuando se les coloca en un entorno hipoosmótico. Esta respuesta se observa con facilidad porque el enroscamiento de la cola suele acompañar a la inflamación de la cabeza. Este análisis está indicado en casos de ausencia completa de movilidad de los espermatozoides.

Ensayo de penetración de los espermatozoides

Es posible medir la capacidad de los espermatozoides humanos para penetrar un óvulo de hámster preparado de manera especial en el entorno del laboratorio. El óvulo de hámster permite la fecundación interespecies, pero no el desarrollo adicional. Esta forma de bioensayo puede arrojar información importante acerca de la capacidad del espermatozoide para emprender el proceso de capacitación además de penetrar y fertilizar el óvulo. Se esperaría que los espermatozoides infértiles penetraran y fertilizaran una fracción más baja de óvulos que lo normal. Las indicaciones para el ensayo de penetración de espermatozoides (SPA) diagnóstico están limitadas a situaciones en que se necesita información funcional acerca de los espermatozoides; es decir, para evaluar mejor a parejas con infertilidad sin explicación y ayudarles a decidir si el siguiente tratamiento adecuado es la inseminación intrauterina (IUI) (buen resultado de SPA) o la fecundación *in vitro* (IVF) y la micromanipulación (mal resultado de SPA).

Ensayo de fragmentación del DNA del espermatozoide

Hay evidencia creciente de que la integridad del DNA del espermatozoide es importante para la fertilidad masculina. Los rompimientos de la doble hélice o de una sola hebra en el DNA del espermatozoide pueden medirse con varios métodos, incluidos los ensayos COMET y TUNEL, con o sin el uso de citometría de flujo. Estas pruebas evalúan el grado de fragmentación del DNA que ocurre después de someter el complejo de cromatina-DNA del espermatozoide a tensión química; reflejan de manera indirecta la calidad del complejo DNA–cromatina del espermatozoide y pueden evaluar de esta misma manera la calidad de la integridad de DNA del espermatozoide. El DNA del espermatozoide con fragmentación anormal se presenta en raras ocasiones en hombres fértiles, pero puede encontrarse en un porcentaje más amplio de varones infértiles con análisis de semen normales en los demás aspectos. Esta prueba puede detectar infertilidad que se pasa por alto en un análisis convencional de semen. Aunque a menudo reversibles, entre las causas de fragmentación de DNA se incluyen tabaquismo, enfermedad médica, hipertermia, contaminación atmosférica, infecciones y varicocele.

Cuadro 44.9. Perfiles endocrinos característicos en hombres infértiles.

Tratamiento	T	FSH	LH	PRL
Normal	NL	NL	NL	NL
Falla testicular primaria	Baja	Alta	NL/Alta	NL
Hipogonadismo hipogonadotrópico	Baja	Baja	Baja	NL
Hiperprolactinemia	Baja	Baja/NL	Baja	Alta
Resistencia a andrógeno	Alta	Alta	Alta	NL

T, testosterona; FSH, folitropina; LH, lutropina; PRL, prolactina; NL, normal.

Evaluación hormonal

La evaluación del eje hipofisario-gonadal proporciona información valiosa sobre el estado de la producción de espermatozoides. Más aún, la función anormal del eje HPG puede ser una causa de producción deficiente de espermatozoides y de infertilidad (hiperprolactinemia, deficiencia de gonadotropina, hiperplasia suprarrenal congénita). En general, deben medirse la folitropina y la testosterona en varones infértiles con concentraciones $< 10 \times 10^6$ espermatozoides/ml. La testosterona es una medida del equilibrio endocrino general y tal vez tenga función crítica en la espermatogenia. En casi todos los casos, la folitropina refleja el estado de la producción de espermatozoides: cuando la espermatogenia está alterada en los testículos, la folitropina suele estar elevada. Esta combinación de pruebas detecta la mayoría (99%) de las anomalías endocrinas. Las concentraciones de lutropina y prolactina en suero pueden obtenerse si la testosterona y folitropina son anormales. En el entorno de testosterona baja, debe evaluarse la testosterona libre. Dada la participación del estradiol en la regulación del eje HPG, también debe evaluarse si hay evidencia de mala virilización o de obesidad. Deben realizarse pruebas de hormonas tiroideas, función hepática y otras específicas, si hay evidencia clínica de enfermedad activa, porque la enfermedad sistémica no controlada puede afectar la producción de espermatozoides. Los patrones comunes de trastornos hormonales observados en la infertilidad se presentan en el cuadro 44.9.

Con espermatogenia más o menos normal, las concentraciones bajas de lutropina y folitropina en suero no tienen significado clínico; de igual manera, un aislado bajo en lutropina con testosterona normal no es significativo. Indicaciones adicionales para la evaluación de hormonas de hombres infértiles incluyen función sexual alterada (baja libido, disfunción eréctil) y datos que sugieren endocrinopatía específica (p. ej., tiroides). En la prueba inicial, casi 10% de los hombres infértiles tienen concentración de hormonas anormal, con endocrinopatías con significancia clínica en 2% de los casos.

PRUEBAS GENÉTICAS

Estudios cromosómicos

Anomalías genéticas sutiles pueden presentarse como infertilidad masculina. Se estima que entre 2 y 15% de hombres infértiles con azooespermia (sin cifra de espermatozoides) u oligospermia notable (cifras bajas) portan una anomalía en los cromosomas o autosomas sexuales. Una prueba de sangre para análisis citogenéticos (cariotipo) puede determinar si existe alguna anomalía genética. Sujetos en riesgo de datos citogenéticos anormales son hombres con testículos pequeños y atróficos, valores elevados de folitropina o azooespermia. El síndrome de Klinefelter (XXY) es la anomalía cromosómica sexual detectada con más frecuencia entre varones infértiles (figura 44.7).

Prueba de mutación de mucoviscidosis

El análisis de sangre está indicado para hombres infértiles con mucoviscidosis o el trastorno mucho más sutil, CAVD. Mutaciones genéticas similares se encuentran en ambos trastornos, aunque suele considerarse que el último grupo tiene una forma atípica de mucoviscidosis en que los conductos deferentes escrotales no son palpables. Casi 80% de los varones sin conductos palpables portan una mutación del gen de la mucoviscidosis. Datos recientes también indican que sujetos azooespérmicos con obstrucción idiopática y hombres con la tríada clínica de sinusitis crónica, bronquiectasia y azooespermia obstructiva (OA) (síndrome de Young) pueden estar en alto riesgo de mutaciones en el gen de la mucoviscidosis.

Análisis de microeliminación en el cromosoma Y

Hasta 7% de los hombres con oligoespermia y 15% de aquellos con azooespermia tienen pequeñas eliminaciones en una o más regiones de genes en el brazo largo del cromosoma Y (Yq). Varias regiones de este cromosoma se han relacionado con falla espermatogénica, identificadas como *AZFa, b,* y *c* (figura 44.8). La eliminación del gen *DAZ* (eliminado en la azooespermia) en la región *AZFc* es la microeliminación más común en varones infértiles. La fertilidad es posible en la mayoría de los individuos con estas eliminaciones mediante IVF y micromanipulación de espermatozoides. Mediante una prueba sanguínea de reacción de la cadena de la polimerasa se puede examinar el cromosoma Y a partir de leucocitos periféricos en busca de estas eliminaciones de genes, lo cual se recomienda para individuos con cifras bajas de espermatozoides o sin éstos y testículos pequeños y atróficos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Análisis de orina

Es una prueba simple que puede realizarse durante la visita inicial al consultorio. Puede indicar la presencia de infección, hematuria, glucosuria o nefropatía, y puede sugerir problemas anatómicos o médicos dentro de las vías urinarias.

Cultivo de semen

El líquido seminal que pasa por la uretra suele contaminarse con bacterias. Esto dificulta la interpretación del cultivo de semen. Estos cultivos sólo deben obtenerse en casos selec-

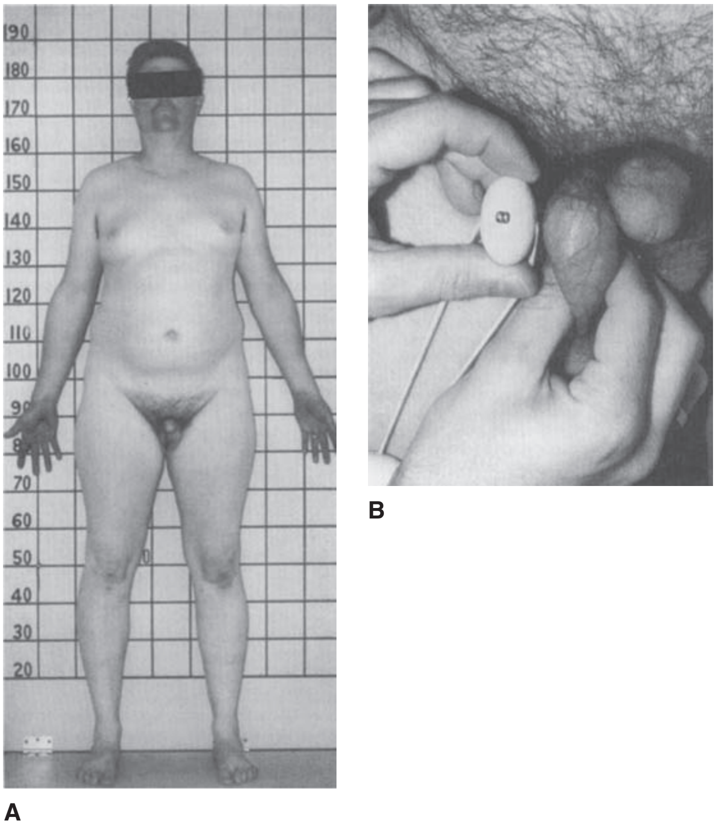


Figura 44.7. Síndrome de Klinefelter. ***A:*** obsérvese el hábito eunucoide con distribución femenina del vello púbico, ginecomastia y ausencia de calvicie temporal. ***B:*** firma característica, testículos reducidos. (Reproducida, con permiso, de: McClure RD. Endocrine investigation and therapy. Urol Clin North Am, 1987;14:471.)

cionados. Casi 13% de los hombres infértiles tienen cultivos de semen positivos. La relación entre cultivos bacterianos e infertilidad aún causa controversia. Los cultivos de semen deben considerarse cuando hay evidencia de infección, incluyendo lo siguiente: 1) antecedentes de infección de los órganos genitales; 2) secreción prostática expresada anormal; 3) presencia de > 1 000 bacterias patógenas por mililitro de semen, y 4) más de 1×10^6 leucocitos/ml de semen (piospermia).

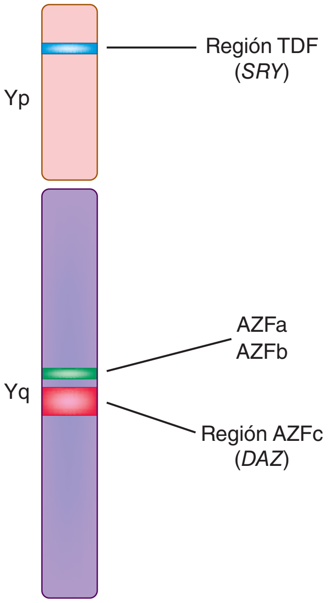
Los microorganismos que con mayor frecuencia suelen ser responsables de infecciones de los órganos genitales masculinos se listan en el cuadro 44.10. La gonorrea es la infección más común. De 10 a 25% de las infecciones clamídicas pueden ser asintomáticas. *Trichomonas vaginalis* es un parásito protozoario responsable de 1 a 5% de las infecciones no gonocócicas, que suelen ser sintomáticas. *Ureaplasma urealyticum* es habitante común de la uretra en hombres con actividad sexual (30 a 50% de varones normales) y es responsable de la cuarta parte de los casos de infecciones no gonocócicas. Las infecciones por *Escherichia coli* son poco comunes en hombres jóvenes y suelen ser sintomáticas. Micoplasmas son bacterias aeróbicas que se sabe que colonizan el aparato reproductor masculino. Causas más raras pero posibles de infección son las bacterias anaeróbicas y tuberculosis.

Pruebas radiológicas

A. Ecografía escrotal

La ecografía de frecuencia elevada del escroto suele realizarse para evaluar lesiones testiculares, paratesticulares y escrotales que no pueden analizarse por completo mediante exploración física. La ecografía escrotal está indicada en hombres con hidrocele, en casos donde el testículo no se puede palpar. Cualquier anomalía de la región peritesticular también debe someterse a ecografía escrotal, para determinar sus características u origen.

La ecografía escrotal Doppler a color se ha usado para investigar varicoceles (figura 44.9). Al combinar mediciones de patrones de flujo sanguíneo (la presencia de flujo venoso retrógrado) y tamaño venoso, puede obtenerse información fisiológica y anatómica para confirmar el diagnóstico. Aunque los criterios diagnósticos que definen un caso de varicocele varían en gran medida, un diámetro venoso pam-



▲ **Figura 44.8.** Regiones del cromosoma Y que se han relacionado con infertilidad masculina. Se incluye factor de azooespermia (AZF) en regiones *a, b* y *c*. La región *AZFc* contiene el gen *DAZ*, uno de los pocos genes verdaderos de la infertilidad aislados a la fecha. TDF, factor determinante de testículo.

piniforme de más de 3 mm se considera anormal. El flujo venoso retrógrado por las venas con la maniobra de Valsalva es una característica radiológica clave de varicocele.

B. Venografía

En el pasado, la venografía fue la manera más sensible de diagnosticar varicoceles. Aunque se encuentran mediante palpación en 30 a 40% de los hombres subfértiles, los varicoceles pueden detectarse mediante venografía en 70% de los casos. Esta prueba es invasora, costosa y dependiente del técnico. En la actualidad, se indica sobre todo para guiar la embolización percutánea simultánea de varicocele y casi nunca se le utiliza como única prueba diagnóstica. Se realiza mediante canalización percutánea de la vena yugular o la vena femoral primitiva. En el aspecto venográfico, un varicocele se define por flujo retrógrado, inducido por Valsalva, de material de contraste de la vena renal en el plexo pampiniforme del escroto.

Cuadro 44.10. Microorganismos más comunes en la infección genital masculina.

Neisseria gonorrhoeae	Citomegalovirus
Chlamydia trachomatis	Herpes simple II
Trichomonas vaginalis	Virus del papiloma humano
Ureaplasma urealyticum	Virus de Epstein-Barr
Escherichia coli (otros bacilos gramnegativos)	Virus de la hepatitis B
Mycoplasma hominis	Virus de inmunodeficiencia humana

C. Ecografía transrectal

La ecografía transrectal de alta frecuencia (TRUS), de 5 a 7 mHz, puede proporcionar buen detalle anatómico de la próstata, las vesículas seminales y los conductos eyaculadores. La dilatación de las vesículas seminales (> 1.5 cm de ancho) o los conductos eyaculadores (> 2.3 mm) en relación con un quiste, calcificación o cálculos a lo largo del conducto sugiere en gran medida obstrucción (figura 44.10). En hombres infértiles, TRUS está indicada en casos de bajo volumen eyaculado (< 1.5 ml) que no se explican por eyaculación retrógrada u hormonas anormales.

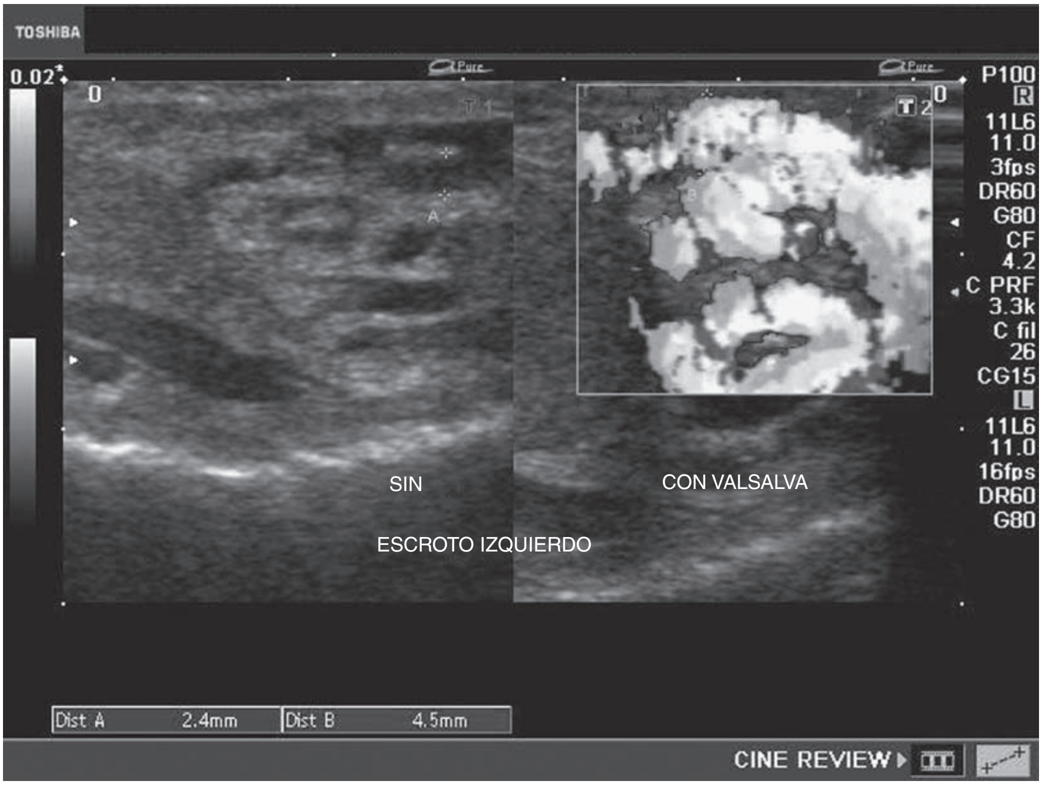
D. Tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear de la pelvis

Las técnicas de imagenología por tomografía computarizada (CT) y resonancia magnética nuclear (MRI) pueden definir aún más la anatomía del aparato reproductor. Sin embargo, desde el surgimiento de TRUS, esos estudios tienen pocas indicaciones. Entre éstas se incluyen la evaluación de un paciente con varicocele solitario derecho, que puede relacionarse con patología retroperitoneal, y la evaluación de un testículo impalpable.

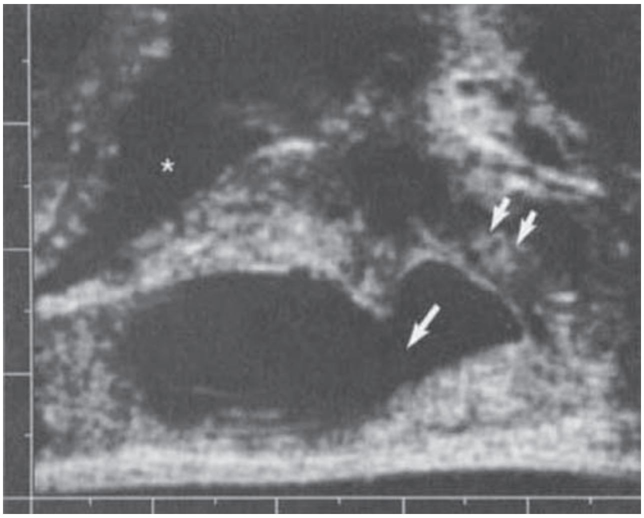
▶ Biopsia y vasografía testicular

La biopsia testicular para diagnóstico es un coadyuvante importante para la evaluación de la infertilidad, porque proporciona información directa relacionada con el estado de la espermatogenia. Con más frecuencia, la técnica incluye una pequeña incisión abierta en la pared del escroto y la túnica albugínea del testículo, bajo anestesia local o general. Se retira una pequeña muestra de tejido testicular, que se fija a formalina o solución de Bouin para luego examinar su aspecto histológico. Las anomalías de la arquitectura del túbulo seminífero y su composición celular se ordenan de acuerdo con varios patrones. Este procedimiento suele reservarse para hombres azooespérmicos, en quienes puede ser difícil distinguir entre una falla de la producción de espermatozoides (azooespermia sin obstrucción [NOA]) y obstrucción dentro de los conductos del aparato reproductor (OA). Una biopsia testicular permite la distinción entre estos trastornos y puede guiar opciones de tratamiento adicionales en hombres azooespérmicos (figura 44.11).

En varones azooespérmicos con volumen eyaculado normal y evidencia de espermatogenia normal por biopsia testicular, se requiere la investigación formal del aparato reproductor para identificar el sitio de la obstrucción. Una vasografía requiere la inyección de medio de contraste en los conductos deferentes hacia la vejiga desde el escroto. En las radiografías simples o la fluoroscopia, el material de contraste puede delinear la anatomía de los conductos deferentes proximales, la vesícula



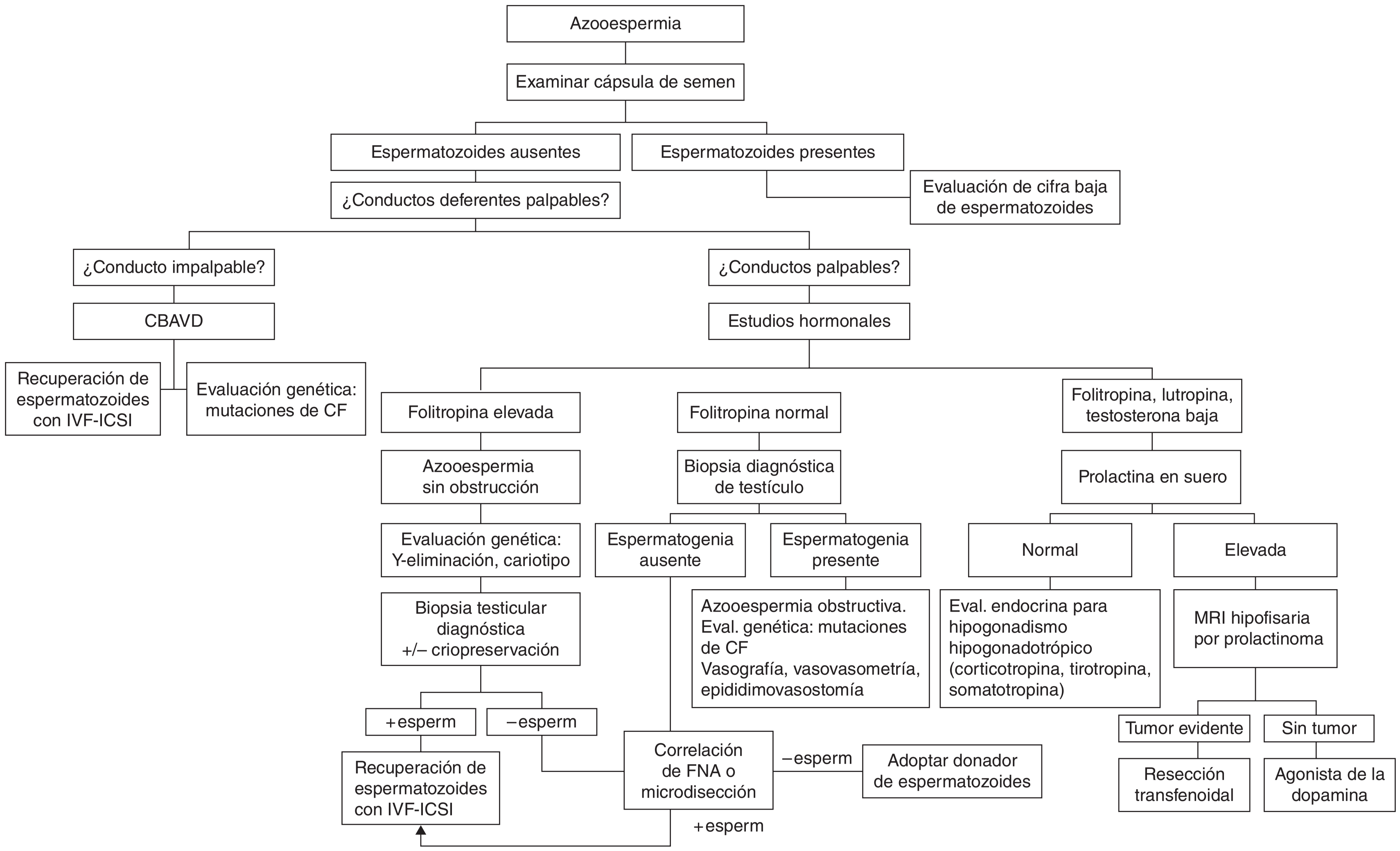
▲ **Figura 44.9.** Ecografía escrotal. Los varicoceles aparecen en la imagen como estructuras tubulares libres de eco. (Reproducida, con permiso, de: McClure RD, Hricak H. Scrotal ultrasound in the infertile male. Detection of subclinical unilateral and bilateral varicoceles. J Urol, 1986;135:711.)



▲ **Figura 44.10.** Ecografía transrectal (vista sagital) en un hombre con bajo volumen eyaculado y cifras y movilidad bajas de espermatozoides. Quiste del conducto eyaculador (*flecha blanca*); uretra (*dobles flechas blancas*); vejiga (*asterisco*).

seminal, y el conducto eyaculador, y determinar si hay obstrucción. Información similar, aunque sin detalle anatómico, puede obtenerse con cromotubación, siempre y cuando se inyecte tinta (índigo carmín, azul de metileno) mientras se visualizan los conductos eyaculadores mediante cistouretroscopia. El muestreo de líquido vasal durante el mismo procedimiento también puede determinar si existen espermatozoides en el extremo testicular y los conductos deferentes. La presencia de espermatozoides vasales indica que no hay obstrucción en el testículo o epidídimo. Con esta información, puede determinarse con exactitud el sitio de la obstrucción y corregirse por medios quirúrgicos.

Por lo general, la biopsia no está indicada para oligospermia, a menos que sea grave o que se alterne con azooespermia (criptozooespermia). Aunque suele bastar con una biopsia testicular unilateral, el dato de testículos asimétricos lleva a biopsias bilaterales. Esta situación puede reflejar un testículo unilateral no obstruido que falla junto con un testículo normal obstruido. En el pasado, se propuso la biopsia testicular para identificar a pacientes en alto riesgo de neoplasma intratubular de células germinativas. Este trastorno premaligno existe en 5% de los hombres con tumor contralateral de células germinativas del testículo y es más prevalente


Azooespermia
Examinar cápsula de semen
Espermatozoides ausentes
Espermatozoides presentes
Evaluación de cifra baja de espermatozoides
¿Conductos deferentes palpables?
¿Conducto impalpable?
¿Conductos palpables?
CBAVD
Estudios hormonales
Recuperación de espermatozoides con IVF-ICSI
Evaluación genética: mutaciones de CF
Folitropina elevada
Folitropina normal
Folitropina, lutropina, testosterona baja
Azooespermia sin obstrucción
Biopsia diagnóstica de testículo
Prolactina en suero
Evaluación genética: Y-eliminación, cariotipo
Espermatogenia ausente
Espermatogenia presente
Normal
Elevada
Biopsia testicular diagnóstica +/– criopreservación
Azooespermia obstructiva. Eval. genética: mutaciones de CF Vasografía, vasovasometría, epididimovasostomía
Eval. endocrina para hipogonadismo hipogonadotrópico (corticotropina, tirotropina, somatotropina)
MRI hipofisaria por prolactinoma
+esperm
–esperm
Recuperación de espermatozoides con IVF-ICSI
Correlación de FNA o microdisección
–esperm
Adoptar donador de espermatozoides
+esperm
Tumor evidente
Sin tumor
Resección transfenoidal
Agonista de la dopamina

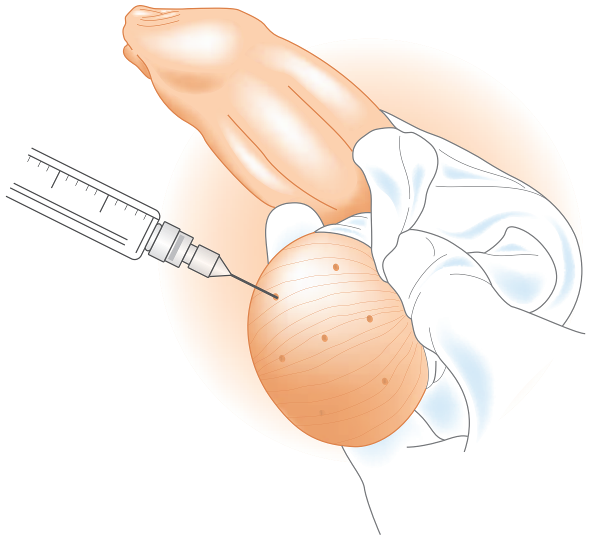
▲ **Figura 44.11.** Algoritmo para evaluación de azooespermia o ausencia de espermatozoides en el eyaculado. CBAVD, ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes; MRI, resonancia magnética nuclear; FNA, aspiración con aguja fina. (Adaptada, con permiso, de: Turek PJ. Practical approach to the diagnosis and management of male infertility. Nat Clin Pract Urol, 2005;2:1.)

en varones infértiles. Lo importante es que no hay evidencia fuerte de que sujetos infértiles tengan mayor riesgo de cáncer testicular, pero su riesgo absoluto de cáncer sigue siendo bajo y la mayoría de los cánceres se presentan con una masa testicular indolora. En general, el propósito de la biopsia es identificar la presencia o ausencia de espermatozoides, no establecer el diagnóstico de cáncer.

La biopsia testicular también puede realizarse para obtener espermatozoides con el fin de usarlos con ART. Los espermatozoides testiculares obtenidos mediante biopsia ahora se usan de manera rutinaria para ayudar a hombres con fuerte infertilidad debida a factor masculino para que logren la paternidad. Las técnicas de recuperación de espermatozoides se analizan en secciones posteriores.

▶ Aspiración de varios sitios de los testículos con aguja fina (figura 44.12)

Los espermatozoides testiculares se usan con IVF e ICSI para lograr embarazos; sin embargo, no se logra obtener esas células en 25 a 50% de los hombres con problemas de espermatogenia. Cuando no se pueden recuperar espermatozoides mediante biopsia testicular, los ciclos de IVF se cancelan, con grandes costos emocionales y financieros. Para reducir al máximo la posibilidad de fallas en la obtención de esos gametos, se ha descrito la aspiración percutánea con aguja fina (FNA) del testículo. Esta técnica puede ayudar a diagnosticar y clasificar con exactitud la gravedad de la enfermedad en varones con azooespermia u oligospermia marcada. El análisis citológico con FNA tiene elevada correlación con muestras histológicas de biopsias testiculares abiertas. En algunos individuos, la FNA puede ser más sensible en la detección de un patrón heterogéneo de espermatogenia intratesticular.



▲ **Figura 44.12.** Técnica de aspiración percutánea con aguja fina. "Correlacionando la posición" para localizar espermatozoides en el testículo. Las muestras citológicas se toman de varias áreas muestreadas de manera sistemática de la gónada, con guía por marcas en el escroto. (Reproducida, con permiso, de: Turek PJ, Cha I, Ljung BM. Systematic fine needle aspiration of the testis: Correlation to biopsy and the results of organ "mapping" for mature sperm in azoospermic men. Urology, 1997;49:743.)

De manera similar a una biopsia testicular, la FNA se realiza bajo anestesia local. Un andrólogo o citopatólogo experimentado extiende los túbulos seminíferos aspirados por vía percutánea (con una aguja 23G) de varios lugares del testículo sobre un portaobjetos; los fija, los tiñe y los analiza en busca de espermatozoides. La información obtenida con esta técnica puede aclarar por completo las posibilidades de posteriores recuperaciones de espermatozoides mediante IVF e ICSI en un paciente.

CAUSAS DE INFERTILIDAD MASCULINA

Son cuantiosas y se clasifican mejor de acuerdo con sus efectos en uno o más de los siguientes niveles: pretesticular, testicular, y postesticular.

PRETESTICULAR

Los trastornos que causan infertilidad y que actúan en este nivel tienden a ser de naturaleza hormonal (cuadro 44.11).

▶ Enfermedad hipotalámica

A. Deficiencia de gonadotropina (síndrome de Kallmann)

El *síndrome de Kallmann (1:30 000)* se caracteriza por hipogonadismo central, demorado en la pubertad, e infertilidad. Otras características clínicas son anosmia, testículos pequeños y, en ocasiones, agenesia renal, sincinesia bimanual, labio leporino y agenesia dental. Cuando no hay anosmia, al trastorno se le denomina hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (IHH). El diagnóstico clínico de síndrome de Kallmann se confirma mediante evaluación hormonal que revela concentraciones bajas de testosterona, lutropina y folitropina, y normales

Cuadro 44.11. Causas pretesticulares de infertilidad.

- Enfermedad hipotalámica
  - Deficiencia de gonadotropina (síndrome de Kallmann).
  - Deficiencia aislada de lutropina ("eunuco fértil").
  - Deficiencia aislada de folitropina.
  - Síndromes hipogonadotróficos congénitos.
- Enfermedad hipofisaria
  - Insuficiencia hipofisaria (tumores, extensiones infiltradas, operación, radiación, depósitos).
  - Hiperprolactinemia.
  - Hormonas exógenas (exceso de estrógeno-andrógeno, exceso de glucocorticoides, híper e hipotiroidismo).
  - Deficiencia de somatotropina 1.

Nota: pueden producirse virilización y fertilidad cuando folitropina y lutropina se administran para estimular la función de los testículos.

de prolactina. La infertilidad se trata con reemplazo de gonadotropina (lutropina y folitropina) en un periodo de 12 a 18 meses, lo que induce espermatozoides en el eyaculado en 80% de los casos. Se hereda como un trastorno familiar en un tercio de las veces y se han descrito patrones de herencia vinculados a X y autonómicos. En la forma recesiva vinculada a X, las eliminaciones del gen *KAL1* previenen la migración de neuronas relacionadas con gonadoliberina al área preóptica del hipotálamo durante el desarrollo embrionario.

B. Deficiencias aisladas de gonadotropina

Son raras. Como resultado de déficit parcial de lutropina, hay una cantidad suficiente de esta hormona para estimular la producción intratesticular de testosterona y la espermatogenia, pero testosterona insuficiente para promover la virilización. Los resultados son aspecto corporal eunucoide, virilización variable y ginecomastia. Estos hombres suelen tener testículos de tamaño normal, pero su concentración de espermatozoides es baja. Las concentraciones de folitropina en plasma son normales, pero las concentraciones séricas de lutropina y testosterona son menores de lo normal.

Con producción insuficiente de folitropina en la hipófisis, por lo general los pacientes están virilizados, el tamaño testicular es normal y las concentraciones de lutropina y testosterona son normales. Las concentraciones de folitropina son bajas de manera uniforme y no responden a la estimulación con gonadoliberina. Las cifras de espermatozoides van de azooespermia a cifras demasiado bajas (oligospermia).

C. Síndromes hipogonadotróficos congénitos

Varios síndromes pueden estar relacionados con hipogonadismo secundario. El síndrome de Prader-Willi (1:20 000) se distingue por obesidad, retardo mental, extremidades pequeñas e hipogonadismo y es provocado por deficiencia de gonadoliberina hipotalámica. La causa de este trastorno es, al parecer, la eliminación de un solo gen en el cromosoma 15. De manera similar al síndrome de Kallmann, puede inducirse espermatogenia mediante tratamiento con folitropina y lutropina. El síndrome de Bardet–Biedl es una forma autosómica recesiva de hipogonadismo hipogonadotrófico que también se debe a deficiencia de gonadoliberina. Se caracteriza por retardo mental, retinitis pigmentosa, polidactilia e hipogonadismo. La presentación es similar al síndrome de Kallmann, pero incluye obesidad y también puede tratarse con administración de gonadotropina. La ataxia cerebelar puede relacionarse con hipogonadismo hipogonadotrófico. La afectación cerebelar incluye anomalías del habla y la marcha. Estos pacientes pueden tener aspecto eunucoide con testículos atróficos. Se considera que la disfunción hipotalámica-hipofisaria debida a cambios patológicos en la materia blanca cerebral es causa de infertilidad.

▶ Enfermedad hipofisaria

A. Insuficiencia hipofisaria

Puede deberse a tumores, infarto, cirugía, radiación o procesos infiltrativos y granulomatosos. En la drepanocitosis, los microinfartos hipofisarios y testiculares debidos a la formación en hoz de los eritrocitos pueden llevar a hipogonadismo y falla en la espermatogenia. Hombres con drepanocitosis tienen menos testosterona y concentraciones variables de lutropina y folitropina. La beta-talasemia ocurre sobre todo en individuos de origen mediterráneo o africano y se explica por mutaciones en la beta-globulina que llevan a composición anormal de la hemoglobina y lisis posterior de eritrocitos. La infertilidad es causada por el depósito de hemosiderina en la hipófisis y los testículos. De manera similar, la hemocromatosis produce depósito de hierro dentro de hígado, testículos e hipófisis, y está relacionada con disfunción testicular en 80% de los casos.

B. Hiperprolactinemia

Elevaciones de la prolactina circulante pueden causar hipogonadismo hipogonadotrófico. Si se identifica hiperprolactinemia, deben descartarse causas secundarias como tensión durante la extracción de sangre, enfermedad sistémica o medicaciones. Con estas causas excluidas, el origen más común e importante de hiperprolactinemia es un adenoma hipofisario secretor de prolactina, o prolactinoma. La MRI de la silla turca se ha usado de manera clásica para distinguir entre las formas de microadenoma (menos de 10 mm) y macroadenoma (> 10 mm) del tumor.

La estratificación de la enfermedad con base sólo en el diagnóstico radiológico lleva a error, porque la cirugía por hiperprolactinemia casi siempre revela un tumor hipofisario. La prolactina elevada suele producir supresión de la producción de gonadotropina, con declinación posterior de las concentraciones de testosterona y espermatogenia. Los síntomas de hiperprolactinemia pueden ser pérdida de la libido, disfunción eréctil, ginecomastia y galactorrea. También deben investigarse signos y síntomas de otros trastornos de la hipófisis (vasopresina, tirotropina).

C. Hormonas exógenas o endógenas

1. Estrógenos. El exceso de esteroides sexuales, sean estrógenos o andrógenos, puede causar infertilidad a causa del desequilibrio de la proporción de testosterona frente a estrógeno, que suele ser 10:1. La cirrosis hepática aumenta los estrógenos endógenos por el aumento en la actividad de la aromatasa dentro del hígado enfermo. De igual manera, la obesidad puede estar relacionada con desequilibrio de testosterona y estrógeno, por el aumento de la actividad de la aromatasa periférica en los adipocitos. Con menos frecuencia, los tumores adrenocorticales, los tumores de células de Sertoli y los tumores intersticiales del testículo pueden producir estrógenos. El exceso de estrógenos causa falla espermatogénica al reducir la secreción de gonadotropina hipofisaria, lo que induce falla testicular secundaria.

2. Andrógenos. El exceso de andrógenos puede suprimir la secreción hipofisaria de gonadotropina y llevar a falla secundaria del testículo. El uso de esteroides androgénicos exógenos (esteroides anabólicos) visto hasta en 15% de atletas de preparatoria, 30% de universitarios y 70% de profesionales puede llevar a esterilidad temporal a causa de la supresión del eje

HPG normal. El tratamiento incluye descontinuación inmediata de los esteroides y reevaluación de la calidad del semen cada 3 a 6 meses, hasta que regresa la espermatogenia. La razón más común del exceso de andrógenos endógenos es hiperplasia suprarrenal congénita, causada por deficiencia de 21-hidroxilasa. La ausencia resultante de síntesis de cortisol y producción excesiva de corticotropina lleva a elevación de esteroides androgénicos por parte de la corteza suprarrenal. Las concentraciones elevadas de andrógenos en niños prepúberes producen pubertad precoz, con desarrollo prematuro de características sexuales secundarias y agrandamiento anormal del falo. Los testículos son pequeños, de manera característica, por la inhibición de la gonadotropina por medio de los andrógenos. En niñas pequeñas, se presenta virilización con hipertrofia clitorídea. En caso de la hiperplasia suprarrenal congénita clásica que se presenta en la infancia, se han reportado cifras normales de espermatozoides y fertilidad, aun sin tratamiento con glucocorticoides. Se trata de uno de los pocos trastornos intersexo relacionados con posible fertilidad normal. Otras fuentes de andrógenos endógenos son tumores adrenocorticales activos en el aspecto hormonal o tumores testiculares de células de Leydig.

3. Híper e hipotiroidismo. Las anomalías tiroideas son una causa rara (0.5%) de infertilidad masculina. Concentraciones muy altas o muy bajas de hormonas tiroideas en suero tienen efecto en la hipófisis y los testículos, alterando la espermatogenia. El eutiroidismo es importante para la secreción normal de hormonas hipotalámicas y para las concentraciones normales de proteína fijada a hormonas sexuales que rigen la proporción de testosterona a estrógeno.

TESTICULARES

Muchos trastornos que causan infertilidad actúan en los testículos (cuadro 44.12). A diferencia de muchos trastornos pretesticulares, que son tratables mediante manipulación hormonal, casi todos los defectos testiculares son irreversibles.

Cuadro 44.12. Causas testiculares de infertilidad.

Cromosómicas (síndrome de Klinefelter [XXY], reverso de sexo XX, síndrome XYY)
Síndrome de Noonan (síndrome de Turner masculino)
Distrofia miotónica
Síndrome de testículos que se desvanecen (anorquia bilateral)
Síndrome de sólo célula de Sertoli (aplasia de células germinativas)
Microeliminaciones de cromosoma Y (DAZ)
Gonadotoxinas (radiación, fármacos)
Enfermedad sistémica (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, drepanocitosis)
Actividad defectuosa de andrógenos
Lesión testicular (orquitis, torsión, traumatismo)
Criptorquidia
Varicocele
Idiopática

Causas genéticas comunes

A. Microeliminaciones de cromosoma Y

Casi 7% de los hombres con cifras bajas de espermatozoides y 13% de aquellos con azooespermia tienen una alteración estructural en el brazo largo del cromosoma Y (Yq). Los genes de la región que determinan los testículos y que controlan la diferenciación testicular están intactos, pero hay muchas eliminaciones importantes en otras regiones que pueden llevar a espermatogenia defectuosa. Avances recientes en genética molecular permiten análisis complejos del cromosoma Y. De este modo, tres sitios de genes se investigan como candidatos sustitutos de AZF (factor de azooespermia): *AZFa*, *b* y *c*. El sitio más promisorio es *AZFc*, que contiene la región del gen *DAZ*. Ese gen, del que hay por lo menos seis copias en esta región, codifica, al parecer, una proteína de fijación al ácido ribonucleico (RNA) que regula la vía meiótica durante la producción de células germinativas. Homólogos del gen *DAZ* se encuentran en muchos otros animales, como el ratón y *Drosophila*. Un ensayo cuantitativo basado en la reacción en cadena de la polimerasa se usa para analizar la sangre en busca de estas eliminaciones. En el futuro, el DNA del espermatozoide también podrá examinarse como parte del análisis de semen. Dado que hombres con estas microeliminaciones pueden tener espermatozoides en el eyaculado, es posible que las pasen a su descendencia, si se usa ART.

B. Síndrome de Klinefelter

Anomalías en la constitución cromosómica son causas bien reconocidas de infertilidad masculina. En un estudio de 1 263 parejas infértiles, se detectó 6.2% de prevalencia general de anomalías cromosómicas. Entre hombres cuya cifra de espermatozoides era menor a 10 millones/ml, la prevalencia fue de 11%. En varones azooespérmicos, 21% tuvieron anomalías cromosómicas significativas. Por esto, puede considerarse el análisis citogenético (cariotipo) de anomalías cromosómicas autonómicas y sexuales en sujetos con marcada oligospermia y azooespermia.

El síndrome de Klinefelter es la aneuploidía cromosómica más común, y una causa genética común de azooespermia, pues representa hasta 14% de los casos en algunas series (incidencia general: 1:500 hombres). La tríada clásica de datos incluye testículos pequeños y firmes, ginecomastia y azooespermia. Algunos varones pueden mostrar maduración sexual demorada, estatura elevada, menor inteligencia, varicosidades, obesidad, diabetes, leucemia, mayor probabilidad de tumores extragonadales de células germinativas, y cáncer de mama (20 veces más elevado que en hombres normales). Entre varones con síndrome de Klinefelter, 90% tienen un cromosoma X adicional (47,XXY) y 10% son mosaicos, con una combinación de cromosomas XXY/XY. Los testículos suelen tener < 2 cm de longitud y siempre < 3.5 cm. Las biopsias muestran esclerosis y hialinización de los túbulos seminíferos, con cantidades normales de células de Leydig. Por lo general, las hormonas muestran menores cantidades de testosterona y concentraciones muy elevadas de lutropina y folitropina. Las concentraciones séricas de estradiol también pueden estar elevadas. Con la edad, las concentraciones de testosterona declinan, y la mayoría de los hombres requieren tratamiento de reemplazo de andrógenos para virilización y para función sexual normal. La paternidad con este síndrome es rara, pero más probable en la forma de mosaico o más leve de la enfermedad. Algunos hombres tienen espermatogenia limitada, mientras que pueden recuperarse espermatozoides de los testículos y usarse con ICSI para propiciar el embarazo.

Otras causas y síndromes genéticos

A. Síndrome XX masculino

Es un trastorno estructural y de la cantidad de cromosomas, una variante del síndrome de Klinefelter que se presenta como ginecomastia en la pubertad o como azooespermia en adultos. La altura promedio es menor de la normal, y es común la presencia de hipospadias. Los órganos sexuales internos y externos masculinos son normales, en el resto de los aspectos. La prevalencia de deficiencia mental no es mayor. La evaluación hormonal muestra concentraciones elevadas de folitropina y lutropina, y bajas o normales de testosterona. La biopsia testicular revela ausencia de espermatogenia, con fibrosis y agrupamiento de células de Leydig. La explicación más obvia es que la relación determinante del sexo (SRY), o la región determinante del testículo, está translocada del cromosoma Y al X. Por tanto, existe diferenciación testicular; sin embargo, los genes que controlan la espermatogenia en el cromosoma Y no tienen una translocación similar, lo que produce azooespermia.

B. Síndrome XYY

La prevalencia de síndrome XYY es similar a la de Klinefelter, pero la presentación clínica es más variable. Por lo general, los hombres con 47,XYY son altos y 2% muestran comportamiento agresivo o antisocial. La evaluación hormonal revela folitropina elevada y concentraciones normales de testosterona y lutropina. Los análisis de semen muestran oligospermia o azooespermia. Las biopsias de testículos varían, pero suelen mostrar detención de la maduración o síndrome de sólo células de Sertoli.

C. Síndrome de Noonan

También llamado síndrome de Turner masculino, el de Noonan está relacionado con características clínicas similares al síndrome de Turner (45,X). Sin embargo, el cariotipo es normal (46,XY) o en mosaico (X/XY). Por lo general, los pacientes tienen características dismórficas, como cuello membranoso, estatura corta, orejas bajas, ojos muy separados y anomalías cardiovasculares. Al nacer, 75% tienen criptorquidia que limita la fertilidad en la edad adulta. Si los testículos están descendidos por completo, la fertilidad es posible y probable. Concentraciones relacionadas de folitropina y lutropina dependen del grado de función testicular.

D. Distrofia miotónica

Es la razón más común para distrofia muscular de inicio en el adulto. Además de tener miotonía, o relajación demorada después de contracción muscular, los pacientes suelen padecer cataratas, atrofia muscular y varias endocrinopatías. La mayoría de estos sujetos tienen atrofia testicular, pero se ha reportado fertilidad. Los hombres infértiles pueden tener folitropina y lutropina elevadas con testosterona baja o normal, y las biopsias testiculares muestran daño en los túbulos seminíferos en 75% de los casos. El desarrollo puberal es normal. El daño testicular ocurre, al parecer, en una etapa más avanzada de la vida.

E. Síndrome de testículo evanescente

También denominado anorquia bilateral, este trastorno es raro, pues ocurre en 1:20 000 hombres. Los pacientes tienen testículos bilaterales impalpables e inmadurez sexual por la falta de andrógenos testiculares. Los testículos se pierden debido a torsión fetal, traumatismo, lesión vascular o infección. En general, el tejido funcional del testículo suele estar presente durante las semanas 14 a 16 de la vida fetal, porque crece el conducto de Wolff y se inhibe el de Müller, mientras que los órganos genitales externos masculinos tienen crecimiento apropiado. Los afectados tienen proporciones corporales eunucoides, pero carecen de ginecomastia. El cariotipo es normal. Las concentraciones en suero de lutropina y folitropina son elevadas, y las de testosterona son demasiado bajas. No hay tratamiento para esta forma de infertilidad. Los pacientes reciben testosterona para lograr virilización y función sexual normales.

F. Síndrome de sólo células de Sertoli

Está caracterizado por la ausencia completa de células germinales en la exploración histológica de las biopsias de testículos de hombres azooespérmicos. Se han propuesto varias causas, incluidos defectos genéticos, ausencia congénita de migración de células germinativas normales durante la embriogenia y resistencia al andrógeno. En el aspecto clínico, los afectados tienen virilización normal aunque con testículos de tamaño más pequeño de lo común y de consistencia normal. La función endocrina de los testículos está preservada y las concentraciones de testosterona y lutropina son normales; sin embargo, la folitropina suele estar elevada (90%). El uso de la palabra “síndrome” indica que no existe una causa reconocida, porque gonadotoxinas como radiación ionizante, quimioterapia y orquitis parotídica también pueden llevar a aplasia testicular de células germinativas. No hay tratamiento conocido para este trastorno. En algunos pacientes, el muestreo extenso del testículo con correlación de FNA o con biopsias múltiples puede revelar espermatozoides que pueden usarse para embarazo mediante ART.

G. Reparación de DNA defectuoso y no coincidente

Se ha sospechado que la reparación de DNA defectuoso juega un papel etiológico en ciertos cánceres. Datos obtenidos en ratones sugieren que mutaciones en genes necesarios para la reparación de DNA (PMS2, Mlh1) también llevan a infertilidad caracterizada por paro meiótico con un patrón de paro de la maduración en la patología del testículo. La infertilidad masculina caracterizada por azooespermia, además de paro de la maduración de células germinativas y síndrome de sólo células de Sertoli, también se han descrito en relación con anomalías en la reparación de DNA no coincidente. Esto proporciona evidencia de que ciertas formas de infertilidad masculina podrían relacionarse con la incapacidad de reparar de manera correcta DNA de línea germinal. La relación entre la reparación de DNA defectuoso en hombres infértiles y su riesgo de cáncer, además del riesgo de cáncer entre sus descendientes biológicos, merecen mayor investigación.

Gonadotoxinas

A. Radiación

Se han descrito bien los efectos de la radioterapia en la producción de espermatozoides. Clifton y Bremner (1983) examinaron los efectos de la radiación ionizante en la calidad del semen y la espermatogenia entre una población de prisioneros sanos en la década de 1960. Antes de una vasectomía, se expuso a cada uno de los voluntarios a varios niveles de radiación y se encontró una relación inversa, dependiente de la dosis, entre la irradiación y la cifra de espermatozoides. Esta cifra fue muy reducida a 15 cGy y se indujo azooespermia temporal a 50 cGy. La azooespermia persistente se indujo a 400 cGy, sin evidencia de recuperación por lo menos durante 40 semanas. En la mayoría de los sujetos, las cifras de espermatozoides regresaron a los niveles previos a la radiación con el cese de la exposición.

La exploración histológica de tejido testicular después de irradiación muestra que los espermatogonios son más sensibles a la irradiación, mientras que la masa de células de Leydig se preserva de manera general. Dada la sensibilidad de las células germinativas a la irradiación, algunos estudios se han concentrado en la exposición a la irradiación testicular que ocurre durante la radioterapia por cáncer. Durante la irradiación abdominal con protección gonadal, la media estimada de exposición gonadal indirecta es de casi 75 cGy. Al parecer, esto no produce aumento en defectos congénitos al nacer en los descendientes de hombres irradiados. Lo que resulta importante es que datos recientes sugieren que la exposición ambiental u ocupacional a radiación electromagnética también puede reducir la calidad del semen.

B. Fármacos

En el cuadro 44.13 se presenta una lista de fármacos gonadotóxicos. Éstos pueden producir infertilidad por varios mecanismos. El cetoconazol, la espironolactona y el alcohol inhiben la síntesis de testosterona, mientras que la cimetidina es un antagonista del andrógeno. Drogas recreativas, como mariguana, heroína y metadona, están relacionadas con bajas concentraciones de testosterona. Es posible que ciertos pesticidas, como el dibromocloropropano, tengan actividad similar al estrógeno. Algo muy importante es que se desconoce el potencial gonadotóxico de muchos fármacos y medicamentos de venta sin receta. Por tanto, las parejas deben pensar en la descontinuación de medicamentos o suplementos innecesarios antes de tratar de concebir.

Cuadro 44.13. Medicamentos relacionados con infertilidad.

Bloqueadores del canal de calcio	Alopurinol
Cimetidina	Alfa-bloqueadores
Sulfasalazina	Nitrofurantoína
Ácido valproico	Litio
Espironolactona	Antidepresivos tricíclicos
Colchicina	Antipsicóticos

Las quimioterapias dirigidas, por sus efectos citotóxicos, a las células cancerosas de división rápida, también tienen efecto profundo en las células germinativas, que suelen dividirse con rapidez. Los espermatogonios son las células germinativas más sensibles a la quimioterapia citotóxica. Los alquilantes, como ciclofosfamida, clorambucilo y mostazas nitrogenadas, son los más tóxicos. Los efectos de los quimioterápicos varían de acuerdo con la dosis y la duración del tratamiento, el tipo y la etapa de la enfermedad, la edad y la salud del paciente, además de la función testicular de referencia. A pesar de su toxicidad, los efectos mutagénicos de la quimioterapia no son, al parecer, lo bastante significativos como para aumentar la posibilidad de defectos de nacimiento o trastornos genéticos entre descendientes de hombres tratados. Los pacientes deben esperar por lo menos seis meses después de que termine la quimioterapia antes de tratar de concebir.

Enfermedad sistémica

A. Insuficiencia renal

La uremia está relacionada con infertilidad, libido reducida, disfunción eréctil y ginecomastia. La causa de hipogonadismo es motivo de controversia y tal vez resulte multifactorial. Las concentraciones de testosterona son menores, y las de folitropina y lutropina pueden elevarse. Las concentraciones de prolactina en suero son elevadas en 25% de los casos. La hiperestrogenemia puede participar en los desajustes del eje hormonal y las alteraciones de la espermatogenia. Fármacos y neuropatía urémica pueden causar impotencia relacionada con uremia, además de disminución de la libido. El trasplante renal puede llevar a mejoría en el hipogonadismo.

B. Cirrosis hepática

El hipogonadismo relacionado con insuficiencia hepática puede tener varios factores contribuyentes. La razón para la insuficiencia del órgano es importante. La hepatitis está relacionada con viremia, y las fiebres correspondientes pueden afectar la espermatogenia. La ingesta excesiva de alcohol inhibe la síntesis testicular de testosterona, de manera independiente de sus efectos en el hígado. La insuficiencia y la cirrosis hepáticas están relacionadas con atrofia testicular, impotencia y ginecomastia. Las concentraciones de testosterona y su eliminación metabólica son menores, y las concentraciones de estrógeno son mayores por el aumento en la conversión de andrógenos en estrógenos por medio de la aromatasa. Las menores concentraciones de testosterona no están acompañadas por elevaciones proporcionales en lutropina y folitropina, lo que sugiere que una inhibición central del eje HPG puede acompañar a la insuficiencia hepática.

C. Drepanocitosis

Como ya se expuso, la drepanocitosis puede causar disfunción hipofisaria, tal vez a causa de la acción más lenta de los eritrocitos y los microinfartos relacionados. Este mismo mecanismo puede ocurrir también en tejido testicular y contribuir a hipogonadismo primario. Como resultado, la espermatogenia se reduce, acompañada por concentraciones menores de testosterona en suero.

D. Diabetes mellitus

La diabetes prolongada puede llevar a enfermedad cardiovascular significativa, además de neuropatía periférica. El efecto de esta enfermedad en la función eréctil y eyaculadora se ha descrito bien. Además de deficiente función sexual, la neuropatía que afecta a los plexos pélvicos parasimpáticos y simpáticos puede provocar mala contractilidad del cuello de la vejiga y los órganos eyaculadores, lo que produce eyaculación retrógrada o aneyaculación.

▶ Actividad defectuosa de andrógenos

La resistencia periférica a los andrógenos ocurre con dos defectos básicos: 1) deficiencia de la producción de andrógeno por la ausencia de 5-alfa-reductasa, y 2) deficiencia en el receptor de andrógeno. En general, estos trastornos son consecuencia de eliminaciones en un solo gen.

A. Deficiencia de 5-alfa-reductasa

Produce desarrollo normal de los testículos y las estructuras del conducto de Wolff (órganos genitales internos), pero órganos genitales externos ambiguos. La ambigüedad se debe a deficiencia innata de la enzima 5-alfa-reductasa, que convierte la testosterona en DHT dentro de tejidos sensibles al andrógeno, como próstata, vesícula seminal y órganos genitales externos. Hasta ahora, se han descrito 29 mutaciones en la enzima culpable. El diagnóstico se realiza al medir la relación de metabolitos de la testosterona en la orina y se confirma al encontrar menos 5-alfa-reductasa en fibroblastos de la piel genital. Se ha descrito espermatogenia en testículos descendidos; sin embargo, no se ha reportado fertilidad en esos pacientes. La falta de fertilidad puede deberse en gran medida a anomalías funcionales de los órganos genitales externos.

B. Deficiencia del receptor de andrógeno

Es un trastorno genético vinculado a X marcado por la resistencia a andrógenos. El receptor de andrógenos, una proteína nuclear, está ausente o tiene alteración funcional, de modo que la testosterona o DHT no pueden unirse a él y activar genes en la célula de destino. Como los andrógenos no tienen efecto en tejidos, los órganos genitales internos y externos se ven afectados. Los efectos en la fertilidad dependen de la anomalía del receptor específico. Algunos pacientes son hombres 46,XY con resistencia completa a andrógenos de órganos terminales. Tienen órganos genitales externos femeninos con testículos intraabdominales. Los testículos muestran túbulos inmaduros, y el riesgo de cáncer testicular es elevado: los tumores se desarrollan en 10 a 30% de los sujetos sin orquiectomía. La fertilidad está ausente. Los individuos con defectos leves de receptor pueden presentarse como hombres infértiles de aspecto normal. Puede haber espermatogenia, aunque alterada. Queda poco clara la manera exacta en que esto ocurre en varones infértiles.

▶ Lesión testicular

A. Orquitis

La inflamación del tejido testicular suele deberse a infección bacteriana, a la que se denomina orquiepididimitis. También ocurren infecciones víricas en el testículo en la forma de orquitis parotídica. La orquitis se observa en casi 30% de los hombres pospúberes que desarrollan orquitis parotídica. La atrofia testicular es un resultado significativo y frecuente de orquitis vírica, pero es menos común con infecciones bacterianas.

B. Torsión

La torsión isquémica del testículo secundaria a torcedura del testículo en el pedículo del cordón espermático es común en niños en la prepubertad y la pospubertad temprana. Cuando se le diagnostica y se le corrige por medios quirúrgicos en las primeras 6 horas después de ocurrir, suele salvarse el testículo. La torsión puede producir inoculación del sistema inmunitario con antígenos del testículo que pueden predisponer a infertilidad inmunitaria posterior. Se reconoce que el compañero contralateral "normal" de un testículo torcido también puede mostrar anomalías histológicas. No se ha demostrado con claridad si esto se relaciona con la torsión real o con una anomalía testicular que predispone a torsión.

C. Traumatismo

El traumatismo de testículos puede llevar a infertilidad. Por su estado inmunitario único (son sitios privilegiados desde el punto de vista inmunitario), el traumatismo de esos órganos puede invocar una respuesta inmunitaria anormal además de la atrofia resultante de la lesión. Ambos efectos pueden contribuir a infertilidad. El traumatismo que produce fractura de la túnica albugínea del testículo debe explorarse por medios quirúrgicos y repararse para reducir al máximo la exposición del tejido testicular al cuerpo.

▶ Criptorquidia

La falta de descenso de testículos es un problema urológico común, observado en 0.8% de los niños a la edad de un año. Se le considera un defecto en el desarrollo y coloca al testículo afectado en riesgo elevado de desarrollar cáncer de células germinativas. Aunque la criptorquidia en recién nacidos es normal, en el aspecto morfológico, a los dos años de edad suele verse deterioro en las cifras de células germinativas. El testículo contralateral con descenso normal también se encuentra en riesgo elevado de albergar anomalías de células germinativas. Por tanto, los varones con criptorquidia unilateral o bilateral están en riesgo de infertilidad en épocas posteriores de la vida. En el pasado, la orquidopexia se realizaba sólo para palpar el testículo y permitir la detección de cáncer. Sin embargo, en épocas más recientes se ha encontrado que cuando se realiza antes de la pubertad, la orquidopexia reduce el riesgo de desarrollar cáncer. Otros datos sugieren que la orquidopexia temprana puede mejorar la espermatogenia en niños con criptorquidia.

Varicocele

Se define como venas dilatadas e incompetentes dentro del plexo pampiniforme del cordón espermático. El varicocele se ha descrito como la causa con corrección quirúrgica más común de subfertilidad masculina. Se trata de una enfermedad que se desarrolla durante la pubertad, cuando las funciones endocrinas y exocrinas de los testículos aumentan de manera importante, junto con el flujo de sangre testicular. El varicocele sólo se detecta en ocasiones muy raras en niños menores de 10 años de edad. El varicocele izquierdo se encuentra en 15% de los hombres jóvenes sanos. En contraste, su incidencia en varones subfértiles se acerca a 40%. Los varicoceles bilaterales son poco comunes en sujetos sanos (< 10%), pero se palpan en hasta 20% de los hombres subfértiles. En general, los varicoceles no revierten de manera espontánea. La exploración física correcta sigue siendo la referencia del diagnóstico de varicocele.

Varias características anatómicas contribuyen al predominio de varicoceles izquierdos. La vena espermática interna de ese lado es más larga que la derecha y suele unirse a la vena renal izquierda en el ángulo derecho, en comparación con la inserción oblicua de la vena espermática derecha en la vena cava inferior. Como resultado de estas características, se transmiten presiones venosas más elevadas a las venas del cordón espermático izquierdo, lo que produce reflujo retrógrado de la sangre.

Los varicoceles están relacionados con atrofia testicular y la corrección del varicocele puede revertir la atrofia en adolescentes. Hay fuerte evidencia de que el varicocele afecta la calidad del semen. Puede causar anomalías en concentración, movilidad y morfología; sin embargo, los déficits en la movilidad pueden ser los más profundos. Los datos de anomalías del semen constituyen la indicación más común para cirugía de varicocele en hombres infértiles.

El mecanismo de acción del varicocele en los testículos sigue siendo poco claro. Se han postulado varias teorías, y es posible que una combinación de efectos produzca la infertilidad. La disfunción hormonal hipofisaria-gonadal, el reflujo de metabolitos renales o suprarrenales de la vena espermática interna, y el aumento en la presión hidrostática relacionada con reflujo venoso son también efectos postulados de varicocele. La teoría más intrigante de la manera en que los varicoceles afectan a la función testicular invoca la inhibición de la espermatogenia a través del reflujo de cuerpo corporal cálido alrededor del testículo, con disrupción del equilibrio del intercambio de calor a contracorriente normal y elevación de la temperatura intratesticular.

Idiopática

Se estima que casi la mitad de casos de infertilidad masculina carecen de una causa que se pueda identificar con facilidad. Es posible que la etiología de la infertilidad masculina sea multifactorial, abarcando factores genéticos, endocrinos y ambientales. Además, las características modificables del estilo de vida pueden hacer una contribución significativa a la enfermedad. Los efectos de la actividad física, la obesidad y el uso de alcohol y tabaco, la tensión psicológica y el uso de celulares en la infertilidad masculina se han examinado en unos cuantos estudios observacionales, pero los resultados son poco concluyentes por limitaciones en el diseño del estudio.

Cuadro 44.14. Causas postesticulares de infertilidad.

- Obstrucción del aparato reproductor
  - Bloqueos congénitos
  - Ausencia congénita de conductos deferentes (CAVD)
  - Síndrome de Young
  - Obstrucción idiopática epididimaria
  - Poliquistosis renal
  - Obstrucción del conducto eyaculador
  - Bloqueos adquiridos
  - Vasectomía
  - Cirugía inguinal
  - Infección
  - Bloqueos funcionales
  - Lesión del nervio simpático
  - Farmacológica
- Trastornos de la función o movilidad de los espermatozoides
  - Síndromes de cilios inmóviles
  - Defectos de madurez
  - Infertilidad inmunitaria
  - Infección
- Trastornos del coito
  - Impotencia
  - Hipospadias
  - Calendarización y frecuencia

POSTESTICULAR (CUADRO 44.14)

Obstrucción del aparato reproductor

La porción postesticular del aparato reproductor incluye epidídimo, conductos deferentes, vesículas seminales y el aparato eyaculador relacionado.

A. Bloqueos congénitos

1. Mucoviscidosis. También conocida como fibrosis quística, representa el trastorno genético autosómico recesivo más común en Estados Unidos, con frecuencia de portador de 1:20 entre caucásicos. La enfermedad es causada por el transporte defectuoso del ion cloruro entre membranas celulares, lo que produce anomalías hidricoelectrolíticas (prueba anormal de cloro en sudor). La mucoviscidosis suele presentarse con obstrucción pulmonar crónica e infecciones pulmonares, insuficiencia pancreática e infertilidad. Más de 95% de los hombres con mucoviscidosis también tienen ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD). Además de los conductos, partes del epidídimo, de las vesículas seminales y de los conductos eyaculadores pueden estar atróficos o ausentes, lo que causa obstrucción. Aunque la espermatogenia es normal en el aspecto cuantitativo, datos recientes sugieren que los espermatozoides de hombres con mucoviscidosis pueden carecer de la capacidad normal para fecundar un óvulo. Más aún, algunos portadores de genes anormales de mucoviscidosis también pueden tener defectos funcionales en los espermatozoides. La CBAVD representa 1 a 2% de los casos de infertilidad. En la exploración física no se observan conductos deferentes palpables en uno o en ambos lados. Como en la mucoviscidosis, el resto de los conductos del aparato reproductor también pueden ser anormales e irreconstruibles. Esta enfermedad está relacionada con mucoviscidosis. Aunque casi ningún afectado muestra síntomas de mucoviscidosis, hasta 80% de los pacientes portan una mutación detectable de la misma. Además, 15% de estos varones tienen malformaciones renales, con más frecuencia agenesia unilateral.

2. Síndrome de Young. Se presenta con una tríada de sinusitis crónica, bronquiectasia y OA. La obstrucción es en el epidídimo. La fisiopatología del trastorno queda poco clara, pero incluyen la función ciliar anormal o la calidad anormal del moco. La cirugía reconstructiva está relacionada con índices de éxito menores de los observados con otros trastornos de obstrucción.

3. Obstrucción epididimaria idiopática. Es un trastorno poco común que se encuentra en hombres por lo demás sanos. Hay evidencia reciente que relaciona este problema con mucoviscidosis, porque un tercio de los varones con este tipo de obstrucción pueden albergar mutaciones del gen de la mucoviscidosis.

4. Poliquistosis renal de adulto. Se trata de un trastorno autosómico dominante relacionado con cuantiosos quistes en riñones, hígado, bazo, páncreas, epidídimo, vesículas seminales y testículos. El inicio de la enfermedad suele ocurrir entre los 20 y los 40 años de edad, con síntomas de dolor abdominal, hipertensión e insuficiencia renal. La infertilidad por esta enfermedad suele ser secundaria a quistes obstructores en el epidídimo o la vesícula seminal.

5. Bloqueo de los conductos eyaculadores. A este bloqueo de los conductos eyaculadores (tubos delicados, apareados, colagenosos, que conectan los conductos deferentes y las vesículas seminales con la uretra) se le denomina EDO. Es causa de infertilidad en 5% de los hombres con azoospermia. La obstrucción puede ser congénita y deberse a quistes en el conducto de Müller (utriculares) o el conducto de Wolff (diverticulares); incluso, puede estar causada por atresia congénita o adquirirse a partir de cálculos de la vesícula seminal o tejido cicatricial posquirúrgico o inflamatorio. Se presenta como hematospermia, eyaculación dolorosa o infertilidad. El diagnóstico se confirma mediante el hallazgo de bajo volumen eyaculado y TRUS que muestra vesículas seminales o conductos eyaculadores dilatados.

B. Bloqueos adquiridos

1. Vasectomía. Se realiza en más de medio millón de hombres al año en Estados Unidos, como medida de anticoncepción. Más adelante, 6% de esos sujetos piden que la operación se revierta, con más frecuencia a causa de un nuevo matrimonio.

2. Cirugía de ingle y hernia. Puede producir obstrucción en los conductos deferentes inguinales en 1% de los casos. Existe la preocupación de que la malla usada para reparación de hernias contribuya a inflamación periconductal y aumente la probabilidad de obstrucción de los conductos deferentes.

3. Infecciones bacterianas. Causadas por *E. coli* en hombres > 35 años de edad, o *Chlamydia trachomatis* en sujetos jóvenes, pueden afectar al epidídimo, con cicatrización y obstrucción.

C. Bloqueos funcionales

Además de la física, puede existir obstrucción funcional de las vesículas seminales. Los bloqueos funcionales pueden deberse a lesión nerviosa o medicamentos que alteran la contractilidad de la vesícula seminal o la musculatura del conducto deferente. Un ejemplo clásico de lesión nerviosa que afecta la eyaculación ocurre después de linfadenectomía retroperitoneal por cáncer testicular. Esto puede causar eyaculación retrógrada o aneyaculación completa, dependiendo del grado de lesión a las fibras simpáticas posganglionares que surgen de la médula espinal toracolumbar. Estos nervios autónomos se superponen a la aorta inferior, se unen como el plexo hipogástrico dentro de la pelvis y controlan la emisión seminal. La esclerosis múltiple y la diabetes son otros padecimientos que producen trastornos de la eyaculación.

Evidencia a partir de modelos animales indica que las vesículas seminales poseen propiedades contráctiles similares a las de la vejiga urinaria, lo que sugiere que la disfunción orgánica de la vesícula seminal puede ser la causa de algunos casos de "obstrucción" del conducto eyaculador. Los fármacos que intervienen en este problema funcional son los que se suelen relacionar con alteración eyaculadora. En el cuadro 44.5 se presenta una lista de estos fármacos.

▶ Trastornos de la función o movilidad de los espermatozoides

A. Síndromes de cilios inmóviles

Estos síndromes son un grupo heterogéneo de trastornos (1:20 000 hombres) en que la movilidad de los espermatozoides es reducida o está ausente. Los defectos en los espermatozoides se deben a anomalías en el aparato motor o el axonema del espermatozoide y otras células ciliadas. Por lo general, nueve pares de microtúbulos están organizados alrededor de un par central dentro de la cola del espermatozoide, y están conectados mediante brazos de dineína (ATPasa) que regulan el microtúbulo y, por tanto, el movimiento de la cola del espermatozoide. Varios defectos en el brazo de dineína causan déficits en la actividad ciliar y de los espermatozoides. El síndrome de Kartagener es un subconjunto de este trastorno (1:40 000 hombres), que se presenta con la tríada de sinusitis crónica, bronquiectasia y transposición de órganos. La mayoría de los casos de cilios inmóviles se diagnostican en la infancia, con disnea y trastornos de los senos nasales. Los cilios presentes en la retina y el oído también pueden ser defectuosos y llevar a retinitis pigmentosa y sordera en el síndrome de Usher. Hombres con cilios inmóviles suelen tener cantidades normales de espermatozoides estáticos pero viables. El diagnóstico sólo puede confirmarse con la revisión de los espermatozoides en el microscopio de electrones.

B. Infertilidad inmunitaria

Se ha considerado una causa de infertilidad en 10% de las parejas infértiles. Los testículos son sitios con privilegios inmunitarios, tal vez a causa de la barrera hematotesticular (formada por uniones intercelulares herméticas de las células de Sertoli) y por inmunidad celular local con reducción regulada. La infertilidad autoinmunitaria puede deberse a exposición anormal a antígenos contra espermatozoides (como resultado de vasectomía, torsión testicular o biopsia) que luego incita respuesta inmunitaria patológica. Los anticuerpos pueden perturbar el transporte de espermatozoides o desestabilizar la interacción entre estos gametos y el óvulo. Están disponibles muchos ensayos para detectar ASA, pero los que identifican anticuerpos fijados a espermatozoides, y no en suero, son los que tienen mayor relevancia clínica.

C. Infección

En el cuadro 44.10 se presenta una lista de los microorganismos que son responsables con más frecuencia de infecciones del aparato reproductor masculino. En semen infectado pueden existir varios productos de leucocitos activados. Hay correlación entre leucocitos en semen y generación de aniones superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo (especies reactivas de oxígeno), todo lo cual puede dañar las membranas de los espermatozoides. Estos gametos son muy susceptibles a los efectos de la tensión oxidante, porque poseen poco citoplasma y, por tanto, poca actividad antioxidante. El daño a los espermatozoides por tensión oxidante se ha correlacionado con la pérdida de función y DNA dañado. Aunque las infecciones de los órganos genitales se han vinculado con infertilidad en estudios epidemiológicos, la correlación entre microorganismos individuales e infertilidad queda poco clara. Estudios no controlados sugieren que los índices de embarazo pueden mejorar después del tratamiento, pero estudios con control no confirman esos datos.

▶ Trastornos del coito

A. Impotencia

La disfunción sexual que surge de baja libido o impotencia es una causa frecuente de infertilidad. La evaluación hormonal masculina puede detectar razones orgánicas para estos problemas. La mayoría de los casos de impotencia situacional, en que la tensión por tratar de concebir produce erecciones deficientes, se maneja con asesoría sexual e inhibidores orales de la fosfodiesterasa.

B. Hipospadias

Problemas anatómicos como hipospadias pueden causar colocación inadecuada del coágulo seminal, demasiado lejos del cuello uterino, lo que lleva a infertilidad.

C. Calendarización y frecuencia

Problemas simples de calendarización y frecuencia del coito pueden corregirse mediante la revisión de los hábitos sexuales de la pareja. Una frecuencia adecuada para las relaciones sexuales es cada dos días, dentro del periodo preovulatorio, la ventana de tiempo que rodea la ovulación cuando es posible la fecundación del óvulo. La graficación de la temperatura basal por parte de la mujer permite el cálculo de ese periodo para el siguiente ciclo ovulatorio. También son útiles los *kits* caseros que detectan el punto máximo de la lutropina en la orina antes de la ovulación. Debe aconsejarse a las parejas que eviten lubricantes en la medida de lo posible. Además, es recomendable descontinuar cualquier medicamento innecesario durante los intentos por concebir. Otras toxinas coitales son exposición al calor por saunas regulares, saunas calientes, tinas calientes o *jacuzzis* y el consumo de tabaco, cocaína, mariguana o el exceso de alcohol.

TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD MASCULINA

TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS

La conveniencia de la cirugía en el tratamiento de ciertas causas de infertilidad masculina está bien determinada y tiene buena relación entre costo y efecto cuando se compara con métodos de alta tecnología. Las cirugías que tratan de revertir defectos anatómicos o fisiopatológicos específicos pueden llevar a la normalización o mejoría en la calidad del semen, lo que permite que una pareja conciba por medios naturales en lugar de usar ART. Otras operaciones tienen el propósito de obtener espermatozoides de manera directa del testículo o epidídimo y están orientadas al uso junto con ART.

▶ Varicocele

La relación de varicoceles con infertilidad masculina es bien conocida. Hay varias modalidades de tratamiento, quirúrgicas o no, para varicoceles: ligadura de las venas a través de métodos retroperitoneales, inguinales o subinguinales; embolización percutánea, y laparoscopia. El objetivo común de todos los tratamientos es detener el flujo retrógrado de la sangre venosa a través de las venas espermáticas internas. Los tratamientos pueden compararse, en términos de índices de éxito esperados (mejoría del semen y embarazo), costo y resultados (analgésicos, regreso al trabajo u otra actividad), y pueden analizarse sus méritos relativos. Una comparación básica de tres opciones de tratamiento se incluye en el cuadro 44.15. Recuérdese que si se elige la espera atenta, puede esperarse un índice de embarazo de 16%. Si se elige IVF, puede esperarse uno de 35%. El índice general de complicaciones de 1% está relacionado con el método incisional, en comparación con el índice de complicación de 4% para la laparoscopia y 10 a 15% para la oclusión radiológica. Un problema significativo con el método radiológico es la falla técnica, lo que significa incapacidad para acceder y ocluir la vena espermática.

Cuadro 44.15. Tratamientos de varicocele. Comparación de los resultados.

	Tratamiento		
Parámetro de resultado	Incisional	Laparoscópico	Radiológico
Mejoría del semen	66%	50 a 70%	60%
Índice de embarazo	35%	12 a 32%	10 a 50%
Recurrencia	0 a 15%	5 a 25%	0 a 10%
Falla técnica	Insignificante	Pequeña	10 a 15%
Analgésicos	9.4	11	Mínima
Días de trabajo	5.0	5.3	1

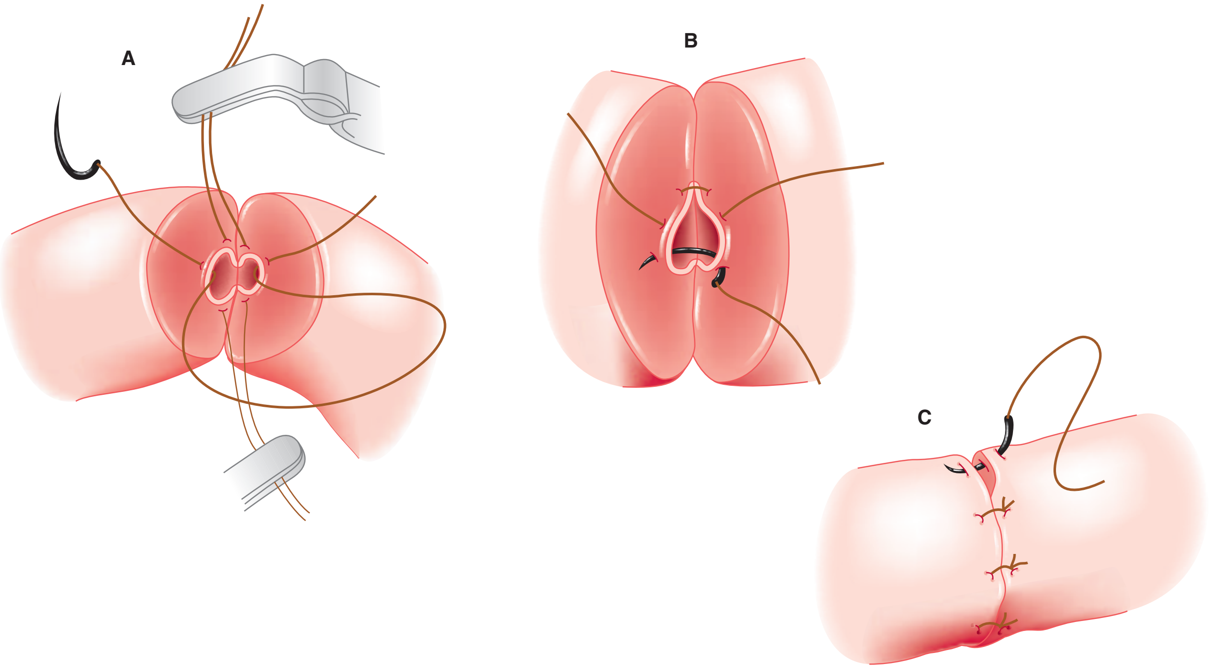


Figura 44.13. Vasovasostomía microquirúrgica de dos capas. ***A:*** puntadas en la mucosa de nylon 10–0 se colocan en la "pared trasera" de la luz del conducto deferente, incorporando mucosa y una pequeña cantidad de tejido de la submucosa. ***B:*** luego se colocan las suturas en la mucosa de la "pared frontal". ***C:*** por último, se colocan suturas en la serosa de nylon 9–0 en la pared externa de los conductos deferentes para completar la anastomosis. (Reproducida, con permiso, de: McClure RD. Microsurgery of the male reproductive system. World J Urol, 1986;4:105.)

Reversión de la vasectomía

Más de 500 000 hombres al año se someten a vasectomía en Estados Unidos, y casi 6% desean más adelante revertir esa operación. Las razones más comunes se relacionan con cambios en las circunstancias sociales del hombre e incluyen nuevo matrimonio y la pérdida de un hijo. Otras causas de obstrucción de los conductos deferentes, además de la vasectomía, son infección, herencia, traumatismo y cirugía previa y son indicaciones menos frecuentes para vasovasostomía o epididimovasostomía. Un problema con la obstrucción de conductos debe sospecharse en hombres con testículos de tamaño normal, hormonas normales y azooespermia.

Se han descrito varios métodos para la vasovasostomía. Ninguno ha resultado superior a otro, excepto que la ampliación con un microscopio durante la operación produce mejores índices de éxito. En general, se realiza una anastomosis de una sola capa o una de dos capas (figura 44.13). Aunque estos procedimientos requieren técnicas diferentes, la experiencia del cirujano es el factor de éxito más importante. Dependiendo de estos factores, 95% o más de los pacientes pueden tener regreso de los espermatozoides después de vasovasostomía. Si el líquido en el conducto deferente debajo del nivel de la vasectomía no contiene gametos, tal vez haya una segunda obstrucción en el epidídimo. Esta obstrucción puede deberse a la ruptura de los túbulos epididimarios como respuesta a una presión luminal mayor. Un periodo prolongado de vasectomía o una vasectomía cercana al epidídimo aumenta el riesgo de bloqueo epididimario. En este caso, el conducto debe conectarse al epidídimo, arriba del área de ruptura, en una operación denominada epididimovasostomía. Aunque se trata de una operación con desafíos técnicos, de 60 a 65% de los hombres tienen espermatozoides en el eyaculado después de la epididimovasostomía, dadas las mejoras en las técnicas y la instrumentación quirúrgicas.

La aparición de espermatozoides en el eyaculado después de vasovasostomía depende en gran medida de la técnica del cirujano, pero el embarazo después de la cirugía depende de la posible fertilidad de la pareja. Por tanto, es fundamental comprender la salud reproductora de la mujer antes de iniciar el procedimiento. Otras razones para la microcirugía del aparato reproductor son: 1) la calidad del semen antes del bloqueo no ha sido normal; 2) ASA se desarrolla en casi 30% de los hombres sometidos a vasectomía (las concentraciones elevadas de anticuerpos pueden imposibilitar la fertilidad); 3) se puede desarrollar tejido cicatricial en el sitio anastomósico, causando otro bloqueo; 4) cuando los conductos deferentes se han bloqueado por mucho tiempo, el epidídimo se ve afectado de manera adversa y la maduración del esperma puede verse comprometida.

Obstrucción del conducto eyaculador (EDO)

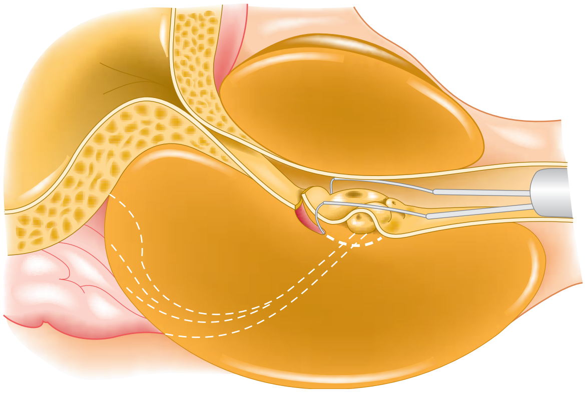
Debe sospecharse cuando el volumen eyaculado es menor a 1.5 ml y no se ha identificado eyaculación retrógrada ni déficit

Cuadro 44.16. Clasificación de la obstrucción del conducto eyaculador por parámetros de análisis de semen.

	Incompleta o parcial	Completa	Funcional
Volumen eyaculado	Baja o normal baja	Baja	Baja
Cifra de espermatozoides	Baja	Ausente	Ausente o baja
Movilidad de espermatozoides	Baja	Ausente	Ausente o baja
Fructosa en eyaculado	Presente	Ausente	Ausente o baja

hormonal. La EDO puede tomar varias formas (cuadro 44.16). EDO *completa o clásica* es el bloqueo clásico de ambos conductos eyaculadores y se presenta con azooespermia de bajo volumen. EDO *incompleta o "parcial"* es el bloqueo unilateral, físico, de uno de los conductos pareados o el bloqueo parcial de ambos conductos. Este trastorno suele relacionarse con bajo volumen eyaculado y bajas concentraciones de espermatozoides y movilidad alterada de manera importante. EDO *funcional* es una forma de disfunción eyaculadora que se presenta como EDO clásica pero sin evidencia anatómica de bloqueo físico. La sospecha clínica puede confirmarse mediante evidencia de TRUS de vesículas seminales o conductos eyaculadores dilatados. A los pacientes con EDO suficiente como para causar incomodidad durante el coito, hematospermia recurrente o infertilidad, debe considerárseles para tratamiento.

La resección transuretral de los conductos eyaculadores (TURED) se realiza mediante cistoscopio (figura 44.14). Se inserta un pequeño resectoscopio y se reseca el *veru montanum* en la línea media, hasta que se visualicen los conductos. El uso concomitante de TRUS en tiempo real puede aumentar la exactitud de la resección. Dado que el área de la resección se encuentra en el ápice prostático, cerca del esfínter uretral externo y el recto, la colocación cuidadosa del resectoscopio es esencial. De 65 a 70% de los hombres muestran mejoría significativa en la calidad del semen después de TURED y puede esperarse un índice de embarazo de 30%. El índice de complicación de TURED es de casi 20%. La mayoría de las complicaciones remiten de manera espontánea e incluyen hematospermia, hematuria, infección de vías urinarias, epididimitis y eyaculado acuoso. Entre las complicaciones raras reportadas se incluyen eyaculación retrógrada, perforación rectal e incontinencia urinaria.



▲ **Figura 44.14.** Resección transuretral de los conductos eyaculadores. Se utiliza un cistoscopio con asa de resección para retirar el *vero montanum* y quitar un quiste obstructor relacionado que ha comprimido y obstruido los conductos eyaculadores. (Reproducida, con permiso, de: Turek PJ. Seminal vesicle and eyaculatory duct surgery. En: Graham SD (ed). Glenn's Urologic Surgery, 5a. ed. Philadelphia: Lippincott, 1998.)

Electroeyaculación

Una falla completa de emisión y eyaculación ocurre con más frecuencia por lesión de la médula espinal (10 000 casos/año en Estados Unidos) y como resultado de cirugía pélvica profunda o retroperitoneal que lesiona los nervios simpáticos pélvicos. Con la electroeyaculación por sonda rectal, estos nervios son sometidos a estimulación controlada, con contracción de los conductos deferentes, la vesícula seminal y la próstata, de modo tal que se induce una eyaculación refleja. El semen que se recolecta del pene y la vejiga como eyaculación retrógrada se relaciona a menudo con la electroeyaculación. El semen adquirido de esta manera requiere por lo menos el uso de IUI para permitir el embarazo.

En la mayoría de hombres con aneyaculación después de cirugía retroperitoneal o traumatismo medular, es posible el éxito en la recuperación de espermatozoides con electroeyaculación. La movilidad de los gametos tiende a ser inferior a lo normal cuando se obtienen de esta manera, lo que representa un aspecto independiente de los efectos eléctricos o de calor inherentes al procedimiento. En hombres con lesiones de la médula espinal arriba del nivel T5, suele ser posible inducir una eyaculación refleja con vibración peneana de alta frecuencia, a la que se denomina estimulación vibratoria. Con el uso de vibradores manuales a una frecuencia de 110 ciclos/s y una amplitud de 3 mm, puede enseñarse a los pacientes a realizar el procedimiento y tratar de concebir en casa con inseminación cervical.

Recuperación de espermatozoides

Las técnicas de recuperación de espermatozoides están indicadas para hombres en quienes la eyaculación de esas células no es posible porque carecen del sistema de conductos deferentes, porque éstos no se pueden reconstruir por métodos quirúrgicos o porque la pareja ha elegido el uso de ART en lugar de revertir la vasectomía. La recuperación testicular de espermatozoides también está indicada en varones con NOA que pueden albergar áreas de espermatogenia reducida dentro de las gónadas. Dada la gran variedad de indicaciones, las técnicas de recuperación han evolucionado para incluir procedimientos de aspiración con invasión mínima y disecciones más invasivas de testículo con ayuda del microscopio. Los espermatozoides se aspiran de manera rutinaria de conducto deferente, epidídimo o testículo. Es importante tomar en cuenta que se requiere IVF para lograr el embarazo con

Cuadro 44.17. Fuentes de espermatozoides recuperados y tecnologías de reproducción relacionadas.

Procedimiento	Fuente	IVF	Micromanipulación
Aspiración del conducto	Conducto deferente	Usual	No
Aspiración epididimaria	Epidídimo	Sí	Sí
Biopsia de testículos	Testículo	Sí	Sí

IVF, fertilización *in vitro*.

estos procedimientos. Por tanto, los índices de éxito se relacionan de cerca con un programa complejo de reproducción asistida para ambos miembros de la pareja (cuadro 44.17). En casos de aspiración de espermatozoides desde testículo y epidídimo, se requiere IVF junto con ICSI. Un prerrequisito obvio para estos procedimientos es la producción de espermatozoides. Aunque se evalúa de manera indirecta a partir de las concentraciones hormonales y el volumen del testículo, la manera más directa de verificar la producción de espermatozoides es mediante una biopsia testicular.

A. Aspiración del conducto deferente

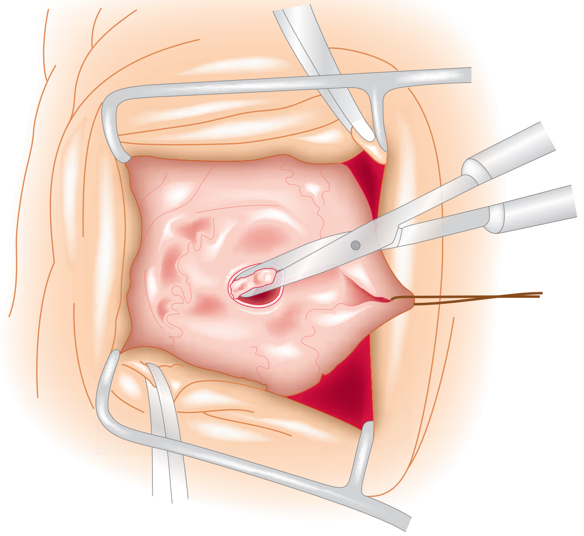
Después de una incisión escrotal y con un microscopio quirúrgico, se hace una hemivasotomía, y los espermatozoides que se fugan se aspiran en un medio de cultivo. Una vez que se han obtenido gametos suficientes (más de 10 a 20 millones), se cierra la vasotomía con suturas microscópicas. La aspiración del conducto proporciona los espermatozoides más maduros.

B. Aspiración de espermatozoides epididimarios

Puede realizarse mediante dos técnicas distintas. Con aspiración microscópica de espermatozoides epididimarios (MESA), éstos se recolectan de manera directa de un solo túbulo epididimario aislado (figura 44.15). Después de la obtención, se cierra el túbulo con sutura fina, microscópica, y dichas células se procesan. Cuando el epidídimo es palpable, también puede practicarse la aspiración percutánea de espermatozoides epididimarios (PESA). Aunque esta técnica es menos cruenta, la inserción ciega de una aguja en el epidídimo tiene más probabilidades de producir lesión en el túbulo, con lo que se reducen las oportunidades de obtener éxito en la posterior reversión de la vasectomía. Los espermatozoides del epidídimo no están tan maduros como los del conducto deferente; por tanto, requieren ICSI para fecundar el óvulo. Con espermatozoides epididimarios, son posibles índices de fecundación del óvulo de 65% y de embarazo de 50%, pero los resultados varían entre los individuos, a causa de las diferencias en la calidad de los espermatozoides y el óvulo.

C. Recuperación de espermatozoides testiculares

La extracción de espermatozoides testiculares (TESE) está indicada en pacientes con bloqueo irreconstruible en el epidídimo, o en casos de falla testicular importante, cuando se produzcan tan pocos espermatozoides que no puedan alcanzar el eyaculado. Los procedimientos de recuperación de espermatozoides testiculares son muy variables en cuanto al grado de invasión quirúrgica. Cada vez que sea posible, debe usarse el método menos invasor para adquirir espermatozoides adecuados. En la TESE tradicional, una pieza pequeña de tejido testicular se toma de una manera similar a la de una biopsia testicular regular. Cuando se sabe o se sospecha que la espermatogenia es normal, o es reducida pero se distribuye por igual en todo el testículo, debe considerarse la aspiración de espermatozoides testiculares (TESA). De manera distintiva, si la espermatogenia es demasiado reducida, como en muchos casos de NOA, los mayores cambios para alcanzar el éxito en la recuperación de gametos se logran mediante la disección meticulosa de todo el tejido testicular con la ayuda de un microscopio quirúrgico (microTESE). El tejido testicular se trata de manera especial en el laboratorio para separar los espermatozoides de otras células. Con los gametos testiculares es posible alcanzar índices elevados de fecundación del óvulo (60 a 75%) y de embarazo (40 a 50%), a pesar de que suelen carecer de movilidad normal.



▲ **Figura 44.15.** Aspiración microscópica de espermatozoides epididimarios. Se hace una pequeña incisión de "ventana" en el escroto y se mantiene abierta con un pequeño retractor. Bajo una ampliación de 20x, se diseca el epidídimo, y se hace una incisión en un solo túbulo epididimario con microtijeras. El líquido que contiene espermatozoides se utiliza en la fertilización *in vitro*.

▶ Orquidopexia

La criptorquidia unilateral ocurre en 0.8% de los lactantes varones de un año de edad y la incidencia puede aumentar. En el pasado, se recurría a la orquidopexia para permitir la palpación de un testículo que era riesgo mayor de cáncer. Evidencia más reciente sugiere que la orquidopexia temprana reduce el riesgo de cáncer y puede mejorar la espermatogenia más adelante en la vida. Estudios histológicos de testículos sin descender muestran que hay reducciones significativas en las cantidades de espermatogonios entre el nacimiento y los dos años de edad. La orquidopexia se ha recomendado antes de los dos años de edad, para prevenir esta degeneración de las células germinativas. Dado que los gametos pueden recuperarse de testículos muy atróficos y usarse en la reproducción asistida, la orquidopexia y no la orquiectomía debe ser el objetivo primario en estos casos.

La torsión del testículo es una urgencia urológica. Datos de estudios en animales sugieren que el testículo contralateral, inafectado, también puede desarrollar espermatogenia deficiente, lo que se denomina orquidopatía simpática. Este fenómeno puede ser de naturaleza inmunitaria y es la base de la recomendación de que un testículo con torsión, inviable, se extirpe tras el diagnóstico. Sin embargo, dados los avances en ART, deben reconsiderarse estas recomendaciones.

▶ Ablación hipofisaria

La hiperprolactinemia de un adenoma hipofisario puede tratarse por medios médicos o quirúrgicos. Si el adenoma es visible mediante radiografía (macroadenoma), entonces es posible la ablación quirúrgica transesfenoidal. Si el adenoma no es visible (microadenoma), lo más adecuado es el tratamiento médico con el agonista de la dopamina bromocriptina o un derivado. A partir de estudios, se sugiere que la hiperprolactinemia sola, independiente de deficiencias de gonadotropina, puede suprimir la función testicular normal.

TRATAMIENTOS SIN CIRUGÍA

▶ Tratamiento específico

Por tratamiento específico se alude a los que están orientados a revertir fisiopatología conocida como un esfuerzo por mejorar la espermatogenia y la fertilidad. Estos tratamientos deben contrastarse con otros empíricos que se orientan a superar la patología. Cada vez que sea posible, deben preferirse tratamientos específicos sobre los empíricos.

A. Leucocitoespermia

A la concentración elevada de leucocitos en el semen se le denomina leucocitoespermia, que se ha relacionado con: 1) infección subclínica de los órganos genitales; 2) especies elevadas de oxígeno reactivo, y 3) mala función de los espermatozoides e infertilidad. El tratamiento de leucocitoespermia es motivo de controversia por la falta de infección bacteriológica evidente. Es importante evaluar al paciente en busca de enfermedades de transmisión sexual, secreción peneana, prostatitis o epididimitis. Una secreción prostática expresada se examina en busca de leucocitos. Es posible analizar la orina en busca de infecciones clamídicas, gonocócicas y por micoplasma. El uso de antibióticos de amplio espectro, como doxiciclina y trimetoprima-sulfametoxazol, puede reducir las concentraciones de leucocitos seminales o mejorar la función de los espermatozoides; sin embargo, esto sigue siendo tema de debate. En general, también debe tratarse a la mujer. Lo importante es que el aspecto histológico de las células germinativas inmaduras puede hacer que se confundan con leucocitos en una muestra de semen. Por tanto, resulta fundamental evitar el tratamiento de la leucocitoespermia tan sólo sobre la base de una cantidad elevada de "células redondas". La tinción específica para leucocito esterasa con concentración celular mayor de un millón por mililitro confirma el diagnóstico.

En casos de leucocitoespermia confirmada, la eyaculación frecuente (cada tres días o menos) y doxiciclina pueden llevar a una resolución más perdurable que el solo tratamiento con antibióticos. Hay evidencia creciente de que las vitaminas antioxidantes (A, C y E), además de glutatión y ácidos grasos omega-3 (aceite de pescado), pueden ayudar a reducir las especies de oxígeno reactivo dentro del semen y mejorar la movilidad de los espermatozoides en casos de leucocitoespermia.

B. Tratamiento de coito

La simple consulta sobre problemas de calendarización y frecuencia del coito, además del alejamiento de las gonadotoxinas, pueden mejorar la fertilidad. Es importante revisar los elementos esenciales de la graficación de la temperatura basal del cuerpo o de los *kits* caseros que detectan el punto máximo de concentración de lutropina en la orina de manera inmediata anterior a la ovulación (< 24 horas). Dado que los espermatozoides residen en el moco del cuello uterino durante 48 horas y se les libera de manera continua, no es necesario que el coito y la ovulación ocurran en el mismo momento exacto. En general, el coito cada tercer día cerca de la ovulación es una recomendación adecuada. Deben evitarse los lubricantes, si es posible, porque muchos productos comerciales son tóxicos para los espermatozoides. Si es necesario, los más seguros son aceites vegetales, aceite de oliva y clara de huevo.

La eyaculación retrógrada se debe a una falla del cuello vesical para cerrarse durante la eyaculación. Diagnosticada por el dato de espermatozoides dentro de la orina vesical después de la eyaculación, puede tratarse con medicamentos simpaticomiméticos. Casi 30% de los hombres responden al tratamiento con algún grado de eyaculación anterógrada. Empezando varios días antes de la eyaculación, se ha usado con éxito la imipramina (25 a 50 mg dos veces al día), o la clorfeniramina/seudoefedrina (60 mg tres veces al día). En el caso de falla de la medicación, pueden usarse técnicas de cosecha de espermatozoides con IUI para lograr un embarazo. La eyaculación prematura ocurre cuando los hombres expulsan semen antes de que la pareja esté lista. La asesoría sexual junto con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de serotonina pueden ser eficaces.

C. Infertilidad inmunitaria

Las ASA son un problema complejo que se encuentra tras la infertilidad masculina. Las opciones de tratamiento disponibles son supresión inmunitaria con corticoesteroides, lavado de espermatozoides, IUI, IVF e ICSI. La supresión de esteroides se basa en el concepto de que el sistema inmunitario puede debilitarse para reducir los anticuerpos en los espermatozoides; sin embargo, esta modalidad se usa en pocas ocasiones, dada la posibilidad de efectos secundarios significativos. IUI coloca más espermatozoides más cerca del gameto femenino ovulado para optimizar el entorno entre ambas células. Los índices de embarazo con esta técnica suelen caer en el rango de 10 a 15%/ciclo. ART con IVF e ICSI es muy eficaz en este escenario. En general, si más de 50% de los espermatozoides están fijados con anticuerpos, debe ofrecerse tratamiento. Además, los anticuerpos contra espermatozoides dirigidos a la cabeza o la parte media son, al parecer, más relevantes que los dirigidos a la cola.

D. Tratamientos médicos

La hormonoterapia es eficaz cuando se le usa como tratamiento específico y no empírico. El reemplazo específico busca revertir estados bien establecidos, fisiopatológicos. Los tratamientos empíricos tratan de superar trastornos mal definidos o que no tienen tratamiento probado.

1. Hiperprolactinemia. Las concentraciones normales de prolactina en hombres ayudan a sostener concentraciones elevadas de testosterona intratesticular y afectan el crecimiento y las secreciones de las glándulas sexuales accesorias. La hiperprolactinemia evita la pulsatilidad de la gonadotropina al interferir con la liberación episódica de gonadoliberina. Lesiones visibles suelen tratarse con cirugía transesfenoidal y las invisibles con bromocriptina, 5 a 10 mg al día, para restaurar el equilibrio hipofisario normal.

2. Hipotiroidismo. Concentraciones elevadas y deprimidas de hormonas tiroideas pueden alterar la espermatogenia. El reemplazo o retiro de hormona tiroidea baja o excesiva es un tratamiento eficaz para la infertilidad. Como todas estas enfermedades muestran evidencia clínica, no se recomiendan las pruebas de detección tiroidea en sujetos con infertilidad.

3. Hiperplasia suprarrenal congénita. Con mucha frecuencia, la enzima 21-hidroxilasa es deficiente, lo que lleva deficiencia de cortisol y exceso de producción de andrógenos. Los testículos no maduran a causa de la inhibición de la gonadotropina debida al exceso de andrógenos. El diagnóstico es raro y, de manera clásica, se presenta como pubertad precoz; es esencial la evaluación cuidadosa en el laboratorio. En ambos sexos, este tratamiento y la infertilidad relacionada con él se tratan mediante corticoesteroides.

4. Exceso o deficiencia de testosterona. Los pacientes con síndrome de Kallmann carecen de la gonadoliberina, que estimula la función hipofisaria normal. La infertilidad relacionada con este trastorno puede tratarse de manera muy eficaz con hCG (1 000 a 2 000 U tres veces a la semana) y folitropina recombinante (75 IU dos veces a la semana), para reemplazar lutropina y folitropina. También es posible aplicar reemplazo de gonadoliberina de manera pulsátil (25 a 50 ng/kg cada 2 horas), mediante una bomba de infusión portátil. Los individuos con síndrome de eunuco fértiles o con deficiencia aislada de lutropina responden bien a tratamiento con hCG solo. Es de esperar que se encuentren espermatozoides en el eyaculado a partir de 9 a 12 meses después de iniciado el tratamiento. Dado que los regímenes de fármacos inyectables son largos, complejos y costosos, es una buena práctica para varones criopreservar espermatozoides móviles una vez que se encuentran en el eyaculado. Los esteroides anabólicos son una razón común y subdiagnosticada para la falla testicular en que el exceso de testosterona exógena y metabolitos deprime el eje hipofisario-gonadal y la espermatogenia. Al principio, el paciente debe descontinuar las hormonas ofensoras para permitir el regreso del equilibrio homeostático normal. Por lo general, el tratamiento de segunda línea consta de estimulación hipofisaria con citrato de clomifeno (consúltese más adelante) o con estímulo del testículo con hCG y folitropina, como en el síndrome de Kallmann.

▶ Tratamiento médico empírico

Casi una cuarta parte de los hombres evaluados por infertilidad carecen de una causa identificable. Ya que la fisiopatología está mal definida, a ésta se le denomina infertilidad idiopática. Además, otros varones en quienes se identifica una anomalía en el análisis de semen pueden carecer de destino específico para el tratamiento. Ambos grupos son candidatos para tratamiento médico empírico. Esta forma de manejo busca superar trastornos que están mal definidos o que no tienen un tratamiento probado. Como regla, es importante establecer una cronología del tratamiento y decidir con el paciente cuándo descontinuar el manejo empírico y otros caminos seguidos.

A. Citrato de clomifeno

Es un antiestrogénico sintético, no esteroide, que bloquea la acción de las concentraciones que suelen ser bajas de estrógeno en el eje de las hormonas masculinas, lo que lleva a aumento en la secreción de gonadoliberina, folitropina y lutropina. El resultado mejorado de estas hormonas suelen ser aumentos en la producción de testosterona y puede mejorar la espermatogenia. Su uso en tratamiento de la infertilidad masculina no es oficial, porque la FDA sólo lo aprobó para tratamiento de infertilidad femenina. El manejo con clomifeno se administra para cifras bajas idiopáticas de espermatozoides en el entorno de concentraciones bajas a normales de lutropina, folitropina y testosterona. La dosis son 12.5 a 50 mg/día de manera continua o con un periodo de descanso de cinco días cada mes. Deben vigilarse gonadotropinas y testosterona en suero en tres semanas y ajustar la dosis para mantener la concentración de testosterona dentro del rango normal. Concentraciones de testosterona mayores de lo normal pueden producir hiperestrogenemia y menor calidad del semen. El tratamiento debe descontinuarse si no se observa respuesta en la calidad del semen en seis meses. Aunque ha habido más de 30 ensayos publicados sobre clomifeno desde 1964, sólo unos cuantos incluyen grupos de control. En general, los resultados de estos estudios han sido equívocos en relación con la eficacia del citrato de clomifeno como tratamiento empírico. Datos recientes sugieren que el tratamiento de hombres azooespérmicos sin obstrucción con citrato de clomifeno puede mejorar las posibilidades de recuperación quirúrgica de gametos.

B. Tratamiento antioxidante

Hay evidencia de que hasta 40% de los varones infértiles tienen niveles mayores de especies de oxígeno reactivas en el aparato reproductor. Estas especies (OH, radicales O_2 y peróxido de hidrógeno) pueden causar daño por peroxidación de lípidos a las membranas de los espermatozoides, lo que lleva a déficits en la movilidad de los gametos y la función general. El tratamiento con "carroñeros" (oxidantes) de estos radicales puede proteger a los espermatozoides del daño por oxidación. Los fármacos propuestos son glutatión, vitamina E y aceite de pescado. Estas sustancias pueden ser útiles en un subgrupo de sujetos infértiles con niveles elevados de especies de oxígeno reactivas. Por desgracia, son pocos o no están disponibles los estudios que demuestren la eficacia de estos suplementos.

TECNOLOGÍAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Si ni la cirugía ni el tratamiento médico son apropiados para la infertilidad masculina, pueden usarse técnicas de reproducción asistida para lograr el embarazo. De manera general, las ART representan la aplicación más profunda de tratamientos empíricos.

Inseminación intrauterina (IUI)

La IUI representa la menos tecnológica de todas las ART y se le clasifica, en general, por separado de la fecundación *in vitro*. IUI incluye la colocación de una cápsula lavada de espermatozoides del eyaculado más allá del cuello uterino, dentro del útero femenino. La indicación específica para IUI es por un factor cervical. Si se rebasa el cuello uterino, puede ocurrir el embarazo. IUI también se utiliza para espermatozoides de baja calidad, para infertilidad inmunitaria, y en hombres con problemas mecánicos para la entrega de espermatozoides (como hipospadias). IUI suele usarse para infertilidad idiopática. Debe haber por lo menos de 5 a 40 millones de espermatozoides móviles en el eyaculado (volumen × concentración × movilidad) para que este procedimiento valga la pena. Los índices de éxito varían en gran medida y se relacionan de manera directa con el potencial reproductor femenino. Dado esto, se han reportado índices de embarazo de 8 a 16% por ciclo con IUI como tratamiento para la infertilidad masculina. Los índices de éxito mejoran si la mujer recibe tratamiento con medicación para estimular la ovulación.

Fecundación *in vitro* e ICSI (figura 44.16)

La fecundación *in vitro* incluye la estimulación ovárica controlada y la recuperación transvaginal del óvulo mediante guía ecográfica. El gameto femenino se recupera de los ovarios antes de que ocurra la ovulación. Luego se combinan los óvulos con espermatozoides lavados en cajas de Petri para permitir la fecundación. Algo importante es que se necesita una cantidad significativa de espermatozoides móviles después del lavado (500 000 a 5 millones) para que la IVF alcance el éxito. En 1992, se describió la inyección microscópica de un solo espermatozoide en el espacio subzonal de un óvulo para provocar un embarazo. Esta tecnología, a la que se denominó ICSI, ha revolucionado el tratamiento de infertilidad grave de factor masculino. Las necesidades de espermatozoides para la fecundación del óvulo se han reducido de cientos de miles para IVF a un solo espermatozoide viable para ICSI. Esto ha llevado al desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas con el fin de proporcionar espermatozoides para la fecundación del óvulo en el caso de hombres con azooespermia. La disponibilidad de estás técnicas ha llevado a los urólogos a buscar más allá del eyaculado en el aparato reproductor masculino, para encontrar gametos que lleven a embarazos biológicos. En la actualidad, entre las fuentes de espermatozoides se encuentran los conductos deferentes, el epidídimo y el testículo. Debido a que IVF e ICSI eliminan muchas barreras de selección natural que existen durante la fecundación natural, se espera que los defectos genéticos que causaron la infertilidad pasen a los descendientes. Ya que ICSI es una técnica más o menos nueva, aún no se dispone de datos a largo plazo relacionados con la salud futura y la fertilidad de los niños concebidos con ICSI. En algunos estudios se ha reportado la mayor incidencia de hipospadias en bebés concebidos mediante ICSI. Más aún, ya que las causas de infertilidad masculina son familiares y están relacionadas con problemas genéticos (microeliminaciones Y), es posible que los descendientes masculinos también sufran alteraciones en la espermatogenia, heredadas de sus padres.

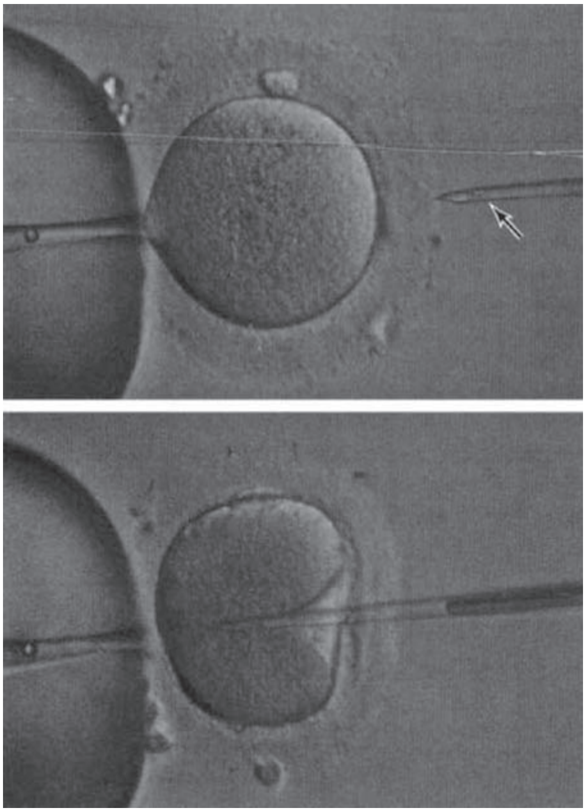


Figura 44.16. Procedimiento de inyección intracitoplásmica de un espermatozoide. (***Arriba***) Un ovocito maduro (izquierda) está preparado para inyección con un espermatozoide (***flecha***) en una micropipeta, bajo el microscopio. (***Abajo***) La micropipeta se coloca de manera directa en el ovocito, y el espermatozoide se deposita en el citoplasma.

Diagnóstico genético, preimplantación

Es una técnica especializada que permite que el laboratorio determine con precisión la normalidad genética de los embriones. En pacientes con enfermedades hereditarias que tal vez amenacen la vida, es posible que los descendientes concebidos con IVF e ICSI hayan recibido estas enfermedades. Esta técnica compleja incluye la eliminación de células individuales del embrión temprano mientras está en crecimiento en cajas de Petri antes de que se les transfiera al útero. El material genético de esas células "con biopsia" puede examinarse más adelante, para determinar si el embrión porta un cromosoma o un gen anormal. Mediante el diagnóstico genético preimplantación, embriones humanos tempranos resultantes de IVF e ICSI pueden examinarse de manera individual mientras se desarrollan, en busca de la presencia o ausencia de rasgos genéticos sospechados. Por la naturaleza en tiempo real de la técnica, las decisiones relacionadas con la transferencia del embrión se hacen en 24 horas y ayudan a asegurar que enfermedades letales no se transmitan a la descendencia. Lo más notable es que la eliminación de unas cuantas células del embrión no va en detrimento de la supervivencia y el desarrollo normal de la mayoría de los embriones.

▶ Implicaciones de la infertilidad masculina no relacionadas con la reproducción

Más allá de la tensión psicosocial y marital relacionada con la infertilidad masculina, en varios estudios epidemiológicos se ha sugerido que ese problema puede ser un marcador de la salud general. A partir de un estudio danés grande y longitudinal, se sugirió que la fertilidad masculina puede estar relacionada con la longevidad general, por lo que los varones con semen de mejor calidad pueden tener mortalidad menor ajustada a la edad que aquellos con peor calidad de semen. Otros estudios han encontrado que la infertilidad masculina es un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de cáncer testicular de células germinativas en épocas posteriores de la vida. Un estudio con una cohorte grande hecho en Estados Unidos encontró que era casi tres veces más probable que hombres infértiles desarrollaran cáncer testicular, y en promedio los varones presentaban infertilidad más de una década antes de desarrollar cáncer. Otros estudios han sugerido que la subfertilidad masculina puede ser un factor de riesgo para cáncer de próstata; sin embargo, aún falta confirmar estos estudios y se requiere más investigación. Aunque es improbable que la infertilidad masculina y sus tratamientos sean causantes en relación con cáncer, es muy posible que esas enfermedades compartan etiologías comunes. Dado que los varones presentan fallas reproductivas en etapas más o menos tempranas de su vida, el estudio epidemiológico de hombres infértiles puede proporcionar la oportunidad de identificar y evitar la exposición a carcinógenos.

BIBLIOGRAFÍA

Fisiología reproductiva masculina

Aitken RJ *et al.*: Leukocytic infiltration into the human ejaculate and its association with semen quality, oxidative stress, and sperm function. J Androl 1994; 15:343. [PMID: 7982803]

Gui YL *et al.*: Male hormonal contraception: Suppression of spermatogenesis by injectable testosterone undecanoate alone or with levonorgestrel implants in Chinese men. J Androl 2004; 25:720. [PMID: 15292101]

Hess RA *et al.*: A role for estrogens in the male reproductive system. Nature 1997; 390:509. [PMID: 9393999]

Von Eckardstein S *et al.*: Serum inhibin B in combination with FSH is a more sensitive marker than FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(7): 2496. [PMID: 10404826]

Diagnóstico de infertilidad masculina

Agarwal A *et al.*: Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: An update. Am J Reprod Immunol 2008; 59:2. [PMID: 18154591]

Carlsen E *et al.*: Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. Br Med J 1992; 105:609. [PMID: 1393072]

Carlsen E *et al.*: History of febrile illness and variation in semen quality. Hum Reprod 2003; 18:2089. [PMID: 14507826]

Chemes HE: Phenotypes of sperm pathology: Genetic and acquired forms in infertile men. J Androl 2000; 21:799. [PMID: 11105905]

Clifton DK, Bremner WJ: The effect of testicular X-irradiation on spermatogenesis in man: A comparison with the mouse. J Androl 1983; 4:387. [PMID: 6654753]

Gandini L *et al.*: Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. Hum Reprod 2006; 21:2882. [PMID: 16997940]

Guzick DS *et al.*: Sperm morphology, motility and concentration in fertile and infertile men. N Engl J Med 2001; 345:1388. [PMID: 11794171]

Hammoud AO *et al.*: Impact of male obesity on fertility: A critical review of the current literature. Fertil Steril 2008; 90:897. [PMID: 18929048]

Jarow JP *et al.*: Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association Inc. J Urol 2002; 167:2138. [PMID: 11956464]

Kruger TF *et al.*: Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. Fertil Steril 1988; 49:112. [PMID: 3335257]

Meinertz H *et al.*: Antisperm antibodies and fertility after vasovasostomy: A follow-up study of 216 men. Fertil Steril 1990; 54:315. [PMID: 2379630]

Sallmen M *et al.*: Reduced fertility among overweight and obese men. Epidemiology 2006; 17:520. [PMID: 16837825]

Sigman M, Jarow JP: Medical evaluation of infertile men. Urology 1997; 50:659. [PMID: 9372871]

Smith JF *et al.*: Ejaculatory duct obstruction. Urol Clin North Am 2008; 35(2):221 [PMID: 18423242]

Turek PJ *et al.*: Diagnostic findings from testis fine needle aspiration mapping in obstructed and non-obstructed azoospermic men. J Urol 2000; 163:1709. [PMID: 10799166]

Turek PJ: Practical approach to the diagnosis and management of male infertility. Nat Clin Pract Urol 2005; 2:1.

Urban MD *et al.*: Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. N Engl J Med 1978; 299:1392. [PMID: 152409]

Walsh TJ *et al.*: Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. Arch Intern Med 2009; 169(4):351. [PMID: 19237718]

World Health Organization: WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction, 4th edn. Cambridge University Press, Cambridge, 2009, pp. 60-61.

Xu WM *et al.*: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is vital to sperm fertilizing capacity and male fertility. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104(23):9816. [PMID: 17873061]

Zini A *et al.*: Prevalence of abnormal sperm DNA denaturation in fertile and infertile men. Urology 2002; 60:1069. [PMID: 12475672]

Causas de la infertilidad masculina. Pretesticulares

Aiman J *et al.*: Androgen insensitivity as a cause of infertility in otherwise normal men. N Engl J Med 1979; 300:223. [PMID: 7598691]

Carter JN *et al.*: Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. N Engl J Med 1978; 299:847. [PMID: 211411]

Fujisawa M *et al.*: Growth hormone releasing hormone test for infertile men with spermatogenetic maturation arrest. J Urol 2002; 168:2083. [PMID: 12394714]

Goffin V *et al.*: Prolactin: The new biology of an old hormone. Annu Rev Physiol 2002; 64:47. [PMID: 11826263]

Griffin JE: Androgen resistance: The clinical and molecular spectrum. N Engl J Med 1992; 326:611. [PMID: 1734252]

Oliveira LMB *et al.*: The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: Genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1532. [PMID: 11297579]

Wu SM, Chan WY: Male pseudohermaphroditism due to inactivating luteinizing hormone receptor mutations. Arch Med Res 1999; 30:495. [PMID: 10714363]

Causas de la infertilidad masculina. Testiculares

Aiman J, Griffin JE: The frequency of androgen receptor deficiency in infertile men. J Clin Endocrinol Metab 1982; 54:725. [PMID: 6801070]

Hopps CV *et al.*: Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. Hum Reprod 2003; 18:1660. [PMID: 12871878]

Kostiner DR *et al.*: Male infertility: Analysis of the markers and genes on the human Y chromosome. Hum Reprod 1998; 13:3032. [PMID: 9853850]

Lipshultz LI *et al.*: Testicular function after orchiopexy for unilaterally undescended testis. N Engl J Med 1976; 295:15. [PMID: 5671]

Nagler HM *et al.*: Testicular torsion: Temporal considerations. Fertil Steril 1984; 42:257. [PMID: 6745459]

Richardson I *et al.*: Outcomes of varicocele treatment: An updated critical analysis. Urol Clin North Am 2008; 35:191. [PMID: 18423240]

Walsh TJ *et al.*: Prepubertal orchidopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. J Urol 2007; 178: 1440. [PMID: 17706709]

Walsh TJ *et al.*: Differences in the clinical characteristics of primarily and secondarily infertile men with varicocele. Fertil Steril 2009; 91:826 [PMID: 18314114]

World Health Organization: The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. Fertil Steril 1992; 57:1289. [PMID: 1601152]

Causas de la infertilidad masculina. Postesticulares

Chillon M *et al.*: Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. N Engl J Med 1995; 332:1475. [PMID: 7739684]

Handelsman DJ *et al.*: Young's syndrome: Obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. N Engl J Med 1984; 310:3. [PMID: 6689737]

Matsuda T *et al.*: Obstructive azoospermia of unknown origin: Sites of obstruction and surgical outcomes. J Urol 1994; 151:1543. [PMID: 8189567]

Causas genéticas de la infertilidad masculina

Anguiano A *et al.*: Congenital bilateral absence of the vas deferens: A primarily genital form of cystic fibrosis. JAMA 1992; 267:1794. [PMID: 1545465]

Kenti-First MG *et al.*: Infertility in intracytoplasmic-sperm-injection-derived sons. Lancet 1996; 348:332. [PMID: 8709700]

Kurda-Kawaguchi T *et al.*: The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. Nat Genet 2001; 29:279. [PMID: 11687796]

Prycr JL *et al.*: Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. N Engl J Med 1997; 336:534. [PMID: 9023089]

Reijo R *et al.*: Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. Nat Genet 1995; 10:383. [PMID: 7670487]

Walsh TJ *et al.*: The genetics of male infertility. Semin Reprod Med 2009; 27(2):124 [PMID: 19247914]

Xu EY *et al.*: A gene family required for human germ cell development evolved from an ancient meiotic gene conserved in metazoans. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98:7414. [PMID: 11390979]

Tratamiento de la infertilidad masculina

Baker WHG *et al.*: Protective effect of antioxidants on the impairment of semen motility by activated polymorphonuclear leukocytes. Fertil Steril 1996; 65:411. [PMID: 8566272]

Belker AM *et al.*: Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the vasovasostomy study group. J Urol 1991; 145:505. [PMID: 1997700]

Bennett CJ *et al.*: Sexual dysfunction and electroejaculation in men with spinal cord injury: Review. J Urol 1988; 139:453. [PMID: 3278126]

Branigan EF, Muller CH: Efficacy of treatment and recurrence rate of leukocytospermia in infertile men with prostatitis. Fertil Steril 1994; 62:580. [PMID: 7520396]

Cayan S *et al.*: Response to varicocelectomy in oligospermic men with and without defined genetic infertility. Urology 2001; 57:530. [PMID: 11248633]

Cayan S *et al.*: Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? J Urol 2002; 167: 1749. [PMID: 11912402]

Cox G *et al.*: Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. Am J Hum Genet 2002; 71:162. [PMID: 12016591]

Damani MN *et al*.: Post-chemotherapy ejaculatory azoospermia: Fatherhood with sperm from testis tissue using intracytoplasmic sperm injection. J Clin Oncol 2002; 20:930. [PMID: 11844813]

DeBaun M *et al*.: Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. Am J Hum Genet 2003; 72:156. [PMID: 12439823]

Eisenberg ML *et al*.: Ejaculatory duct manometry in normal men and in patients with ejaculatory duct obstruction. J Urol 2008; 180:255. [PMID: 18499178]

Eisenberg ML *et al*.: Racial differences in vasectomy utilization in the United States: Data from the national survey of family growth. Urology 2009; 74:1020. [PMID 19773036]

Evers JLH, Collins JA: Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: A systematic review. Lancet 2003; 361:1849. [PMID: 12788571]

Fuchs EF, Burt RA: Vasectomy reversal performed 15 years or more after vasectomy: Correlation of pregnancy outcome with partner age and with pregnancy results of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 2002; 77:516. [PMID: 11872205]

Guzick DS *et al*.: Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med 1999; 340:177. [PMID: 9895397]

Haas GG Jr, Manganiello P: A double-blind, placebo-controlled study of the use of methylprednisolone in infertile men with sperm-associated immunoglobulins. Fertil Steril 1987; 47:295. [PMID: 3545909]

Hendry WF *et al*.: Comparison of prednisolone and placebo in subfer-tile men with antibodies to spermatozoa. Lancet 1990; 335: 85. [PMID: 1967425]

Kadioglu A *et al*.: Does response to treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men vary with pathology? Fertil Steril 2001; 76:138. [PMID: 11438332]

Madgar I *et al*.: Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. Fertil Steril 1995; 63:120. [PMID: 7805900]

Matthews GJ *et al*.: Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: Temporal considerations. J Urol 1993; 154:2070. [PMID: 7500460]

Meng M *et al*.: Surgery or assisted reproduction? A decision analysis of treatment costs in male infertility. J Urol 2005; 174:1926. [PMID: 16217347]

Ovesen P *et al*.: Growth hormone treatment of subfertile males. Fertil Steril 1996; 66:292. [PMID: 8690119]:2272. [PMID: 17509339].

Yang G *et al*.: The kinetics of the return of motile sperm to the ejaculate after vasectomy reversal. J Urol 2007; 177(6):2272-2276.

45

El hombre que envejece

James F. Smith, MD, MS; Thomas J. Walsh, MD, MS

INTRODUCCIÓN

La proporción de individuos mayores de 65 años se incrementará en los próximos 25 años. De acuerdo con los datos del censo más reciente en Estados Unidos, se prevé un aumento en el número de estadounidenses mayores de 65 años de casi 35 millones hoy en día (12.4% de la población total de ese país) a casi 55 millones en 2020 (16.3% del total) y casi 87 millones en 2050 (20.7% del total). Como consecuencia, el sistema de salud puede experimentar un aumento impactante en problemas sanitarios relacionados con la edad, como cáncer, enfermedades cerebrovasculares e isquémicas cardiacas, además de deficiencia de hormonas. Un *corpus* sustancial de literatura apoya la afirmación de que los cambios hormonales en el hombre que envejece pueden relacionarse con importantes problemas de salud. En este capítulo se revisa la epidemiología de la deficiencia de testosterona en hombres de edad avanzada; las alteraciones en la biología de los testículos que se presentan con la edad, y los efectos que estos cambios pueden tener en la calidad del semen, la fertilidad, los defectos de nacimiento en los descendientes y en la salud general de los varones de edad avanzada.

EPIDEMIOLOGÍA

El hipogonadismo puede afectar hasta a cuatro millones de estadounidenses, y una minoría recibe tratamiento. Desde el punto de vista de la población, el efecto del envejecimiento en las concentraciones circulantes de testosterona tiene una gran importancia. En el Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) se encontró que 12, 20, 30 y 50%, respectivamente, de hombres en su sexta, séptima, octava y novena décadas de vida tenían hipogonadismo empleando un umbral de testosterona en suero de 325 ng/dl. Se encontró que la edad era un factor de riesgo independiente para hipogonadismo, aun después de ajustes para trastornos médicos crónicos, como obesidad, diabetes mellitus e hipertiroidismo.

CAMBIOS EN LA BIOLOGÍA DE LOS TESTÍCULOS CON LA EDAD

▶ El testículo endocrino

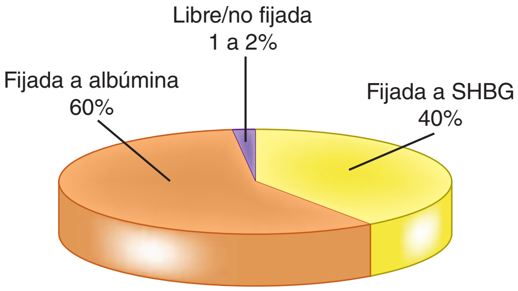
A. Células de Leydig

El desafío de comprender el mecanismo que se encuentra detrás de las observaciones epidemiológicas y clínicas de que los hombres de edad avanzada experimentan una declinación gradual en las concentraciones de testosterona, lleva al análisis de las poblaciones de células de Leydig en testículos humanos. Las células de Leydig producen 95% de la testosterona del hombre adulto y se encuentran en el espacio intersticial entre túbulos seminíferos. Kaler y Neaves (1978), en un estudio con testículos recuperados de autopsia después de muerte súbita entre hombres de 18 a 87 años de edad, observaron que el volumen total de células de Leydig declinaba de manera significativa con la edad, y que esa declinación era proporcional de manera directa a una disminución en la cantidad total de células de Leydig. A partir de esos estudios, se estima que un par de testículos jóvenes (20 años de edad) contienen 700 millones de células de Leydig y experimentan una reducción de casi 80 millones de células por década de vida. En otros estudios se ha mostrado que las concentraciones séricas de lutropina (hormona luteinizante, LH) son mucho más elevadas en hombres de edad avanzada que en jóvenes, lo que proporciona una corroboración fisiológica de los estudios con las células de Leydig.

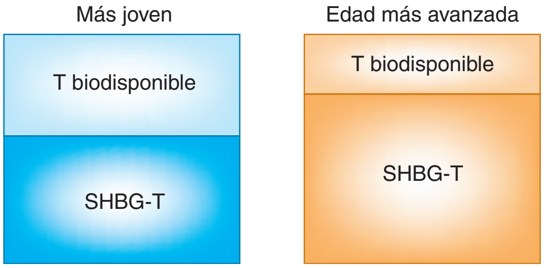
B. Testosterona

Aunque la declinación en las concentraciones de testosterona en hombres de edad avanzada descrita por los términos andropausia, climaterio masculino, menopausia masculina, inicio tardío de hipogonadismo (LOH) y deficiencia parcial de andrógenos en el hombre que envejece (PADAM), sólo LOH y PADAM reflejan con exactitud estos cambios. Las concentraciones séricas de testosterona en hombres desciende de manera progresiva a partir de la tercera década de vida, sobre todo debido a la declinación en la masa testicular de células de Leydig. Esta declinación puede relacionarse con cambios en el ritmo circadiano y el control homeostático hipotalámico–hipofisario de la secreción de lutropina, que regula la producción de testosterona. Por tanto, existen mecanismos a nivel testicular e hipotalámico-hipofisario que pueden llevar a una reducción de la testosterona con la edad.

La testosterona existe en diferentes formas en el plasma, y cada una tiene diferente bioactividad (figura 45.1). La testosterona libre o no fijada tiene biodisponibilidad completa, pero la testosterona fijada a proteína sólo está biodisponible en parte. Entre las formas fijadas a proteínas, la testosterona fijada a albúmina tiene mayor biodisponibilidad libre que la testosterona fijada a SHBG (globulina fijada a hormonas sexuales), que se considera una forma inactiva de testosterona (figura 45.2). Los estudios en población abierta han mostrado que el envejeci-



▲ **Figura 45.1.** Cantidades relativas de varias formas de testosterona en sangre. La testosterona fijada a albúmina se considera "biodisponible" y tiene actividad fisiológica, pero la testosterona fijada a SHBG no tiene disponibilidad química. SHBG, globulina fijada a hormona sexual.



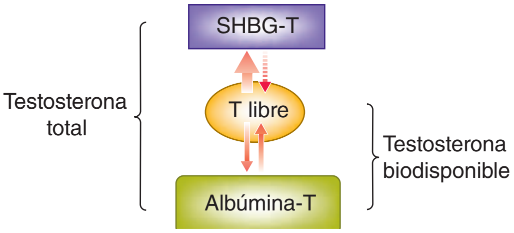
▲ **Figura 45.3.** Cambios en la globulina fijada a hormonas sexuales (SHBG) con la edad. Aunque las concentraciones totales de testosterona pueden ser similares en hombres jóvenes y de edad avanzada, hay menos testosterona "disponible" debido a un aumento en SHBG con la edad. T, testosterona.

miento y varias comorbididades están relacionados con un aumento en SHBG. Este aumento lleva a mayor fijación a testosterona, e inactivación de ésta, lo que reduce las concentraciones de andrógenos biodisponibles (figura 45.3). Casi 50% de los hombres mayores de 60 años de edad tienen concentraciones debajo de lo normal de testosterona no fijada a SHBG. El inicio relacionado con la edad, la velocidad y el grado de cambio en la producción de testosterona también son variables; sin embargo, una regla general es que la concentración media de testosterona disminuye casi 1% al año después de los 50 años de edad. Por cierto, la concentración de testosterona biodisponible en hombres se reduce hasta en 50% entre los 25 y 75 años. En contraste, las concentraciones de dihidrotestosterona (DHT) y estradiol (un metabolito primario de testosterona y un andrógeno potente) muestra declinaciones mínimas y leves, respectivamente, a medida que el hombre envejece.

▶ El testículo exocrino

A. Células de Sertoli

En estudios anatómicos se han observado declinaciones relacionadas con la edad en células de Sertoli. En estos estudios se revela que la población de células de Sertoli en el hombre adulto joven es de casi 500 millones de células de Sertoli, en comparación con 300 millones en hombres de edad más avanzada (cuadro 45.1). También se han observado declinaciones en la masa testicular y las cantidades de espermátides redondas.



▲ **Figura 45.2.** En el diagrama se delimitan las diversas formas de testosterona en la sangre. La testosterona total incluye todas las formas de la hormona, libre y fijada. La afinidad de la globulina fijada a hormonas sexuales (SHBG) por la testosterona es mucho más elevada (*flecha gruesa*) que la de la albúmina. Formas disponibles de testosterona que ejercen actividad fisiológica son las fracciones libres y fijadas a albumina. T, testosterona.

ESPERMATOGÉNESIS

▶ Producción

Los cambios que ocurren en los túbulos seminíferos con la edad incluyen una reducción en el volumen total del testículo ocupado por túbulos seminíferos y una reducción en la longitud real del túbulo. Cálculos homogeneizados de la producción de espermatozoides maduros en tejido testicular también sugieren que la producción diaria de espermatozoides se reduce de manera significativa con la edad (cuadro 45.2). La reducción relacionada con la edad en la producción de espermatozoides en testículos de hombres de edad más avanzada se debe, al parecer, a una reducción en los espermatocitos primarios o en la proliferación de espermatogonias, en lugar de degeneración celular. De manera correspondiente, las concentraciones de folitropina (hormona estimuladora del folículo, FSH) aumentan de manera significativa con la edad, con valores

Cuadro 45.1. Comparación entre células de Sertoli y células germinativas en hombres jóvenes y de edad avanzada.

Parámetro de testículo	Rango de edad	
	20 a 48 años	50 a 85 años
Peso promedio del testículo	19 g	16 g
Número de células de Sertoli por testículo	503 millones	312 millones
Número de espermátides redondas	55 millones/g de testículo	41 millones/g de testículo
Número de espermátides/célula de Sertoli	4.0	4.3

Datos de Johnson L, *et al.*: Quantification of human Sertoli cell population: Its distribution, relation to germ cell numbers and age-related decline. Biol Reprod, 1984;31:785.

Cuadro 45.2. Cambios relacionados con la edad en túbulos seminíferos y producción de espermatozoides.

Parámetro de testículo	Rango de edad	
	20 a 48 años	50 a 90 años
Peso de testículo en par	41 g	31 g
Volumen de túbulo seminífero	24 ml/persona	18 ml/persona
Producción diaria de espermatozoides	250 millones	121 millones

Datos de Johnson L, *et al.*: Age-related variations in seminiferous tubules in men. A stereologic evaluation. J Androl, 1986;7:316.

medios tres veces más elevados en hombres de edad avanzada que en jóvenes.

Calidad del semen

Aunque es de esperar una reducción relacionada con la edad en la calidad del semen, a partir de cambios calculados en la biología testicular con la edad, su demostración clínica no ha sido tan obvia. En estudios de corte transversal se han observado concentraciones menores y sin cambio en los espermatozoides eyaculados en hombres de edad avanzada en comparación con más jóvenes. Sin embargo, en la mayor parte de los estudios se muestra que la movilidad de los espermatozoides es inferior, de manera consistente, en hombres de mayor edad, en comparación con más jóvenes, con una reducción de casi 0.7% de motilidad por año después de la tercera década de vida. Estas declinaciones pueden ser difíciles de atribuir a la edad, dada la amplia variación en análisis de semen que se encuentra en muestras repetidas del mismo individuo, y la falta de estudios prospectivos, en población abierta, para confirmar los datos encontrados en análisis de corte transversal.

Fertilidad

El efecto de la edad paterna es causa de controversia. Estudios que atienden este tema tienen muchas variables extrañas, como el envejecimiento de la pareja femenina y la disminución de la frecuencia del coito que se presenta con la edad. A pesar de estas limitaciones, en varios estudios se han encontrado demoras en el tiempo para alcanzar un embarazo en hombres mayores de 35 años de edad en comparación con hombres menores de 30 años, aún después de controlar la edad materna. La edad paterna avanzada también se ha considerado un factor de riesgo para anomalías de desarrollo y cromosómicas en su descendencia. El mecanismo de estas declinaciones no queda claro; sin embargo, investigadores han encontrado que niveles más elevados de especies reactivas de oxígeno se encuentran en el semen de hombres de edad más avanzada, además de niveles más elevados de anomalías genéticas.

Genética

A. Anomalías cromosómicas de los espermatozoides

En estudios citogénicos de espermatozoides tempranos de hombres fértiles, estratificados por edad, se mostró una incidencia general de 10% de anomalías cromosómicas de los espermatozoides, pero no hay relación entre la edad paterna y la frecuencia de las anomalías numéricas (aneuploidia) en cromosomas espermáticos. En estudios recientes que emplearon tecnología más sensible de hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH) se han mostrado efectos más sutiles de la edad paterna sobre aneuploidia en espermatozoides. Lo interesante es que la edad paterna aumenta, al parecer, la fracción de espermatozoides con aneuploidias cromosómicas sexuales. Aún más pronunciada es la relación lineal, positiva, muy significativa mostrada entre la edad paterna y la frecuencia de anomalías estructurales en los espermatozoides ($r = 0.63$, figura 45.4).

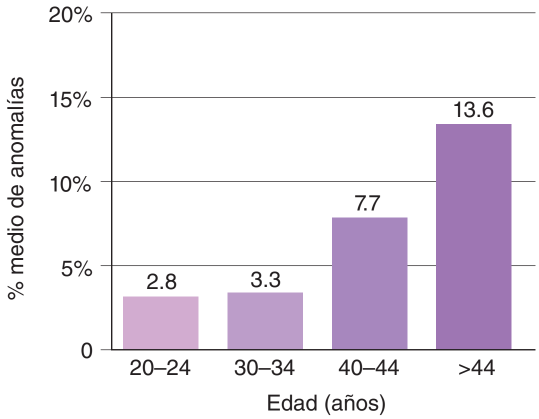


Figura 45.4. Incidencia de anomalías estructurales cromosómicas de los espermatozoides. (Datos de Martin RH, Rademaker AW. The effect of age on the frequency of sperm chromosomal abnormalities in normal men. Am J Hum Genet, 1987;41:484.)

Es posible que las divisiones celulares continuas que caracterizan a la espermatogénesis colocan a las células germinativas en riesgo de lesión cromosómica, sobre todo dada la exposición extendida a clastógenos, como especies reactivas de oxígeno, que ocurren con la edad. Sin embargo, es importante darse cuenta de que los estudios en neonatos vivos o en fetos con diagnóstico prenatal no apoyan la afirmación de que las anomalías cromosómicas estructurales *de novo*, con la excepción de translocaciones heredadas recíprocas, se encuentran con más frecuencia en descendientes de hombres de edad más avanzada.

B. Mutaciones genéticas en espermatozoides

Defectos genéticos simples en espermatozoides pueden deberse a errores en el proceso de replicación del DNA. En cuantiosos estudios se ha catalogado la relación entre edad paterna avanzada y nuevos casos de trastornos relacionados con eliminaciones en un solo gen (cuadro 45.3). Un mecanismo para el desarrollo de las nuevas mutaciones en un solo gen con edad paterna avanzada indican el proceso característico y continuo de división celular de espermatogonias en la espermatogénesis. Antes de la pubertad, han ocurrido 30 divisiones celulares de espermatogonias, lo que produce una gran cantidad de células indiferenciadas. Después de la pubertad, ocurren 23 divisiones al año; en un hombre de 35 años de

Cuadro 45.3. Trastornos genéticos seleccionados, relacionados con edad paterna avanzada.

Acondroplasias	Aniridia
Síndrome de Apert	Retinoblastoma bilateral
Síndrome de Crouzon	Osificaciones de fibrodisplasia
Hemofilia A	Síndrome de Lesch-Nyhan
Síndrome de Marfan	Neurofibromatosis
Síndrome oculodentodigital	Poliquistosis renal
Poliposis coli	Progeria
Síndrome de Treacher-Collins	Esclerosis tuberosa
Síndrome de Waardenburg	

edad, estas células han realizado 540 divisiones. El simple hecho de que los citoblastos de las espermatogonias de hombres de edad más avanzada hayan emprendido cuantiosas divisiones celulares puede hacerlas más propensas a errores en la transcripción del DNA, la fuente de defectos en un solo gen.

C. Edad paterna, defectos al nacer y enfermedades en los descendientes

Hay poca duda acerca de la relación entre la edad paterna avanzada y una mayor probabilidad de enfermedades autosómicas dominantes en los descendientes (cuadro 45.3). Este riesgo de mutaciones autosómicas debido a edad paterna avanzada lo han cuantificado investigadores que mostraron que, para hombres entre 40 y 44 años de edad, el riesgo de mutación en los descendientes era de 4.5 por cada 1 000 nacimientos, en comparación con 0.22 por 1 000 nacimientos entre hombres menores de 29. De manera análoga, las concepciones aneuploides relacionadas con la edad femenina mostraron un patrón similar. Se ha sugerido que este mecanismo genético puede explicar la relación consistente entre edad paterna y esquizofrenia encontrado entre descendientes de varios países.

La edad paterna ha sido la fuente de varios estudios de defectos anatómicos de nacimiento. En uno se mostró que una edad paterna mayor de 40 años estaba relacionada con aumento de 20% en la incidencia de descendientes con un defecto de nacimiento importante, como transposición de órganos, comunicación interauricular o interventricular. Debido a estas relaciones, las guías para donadores de esperma recomiendan que los donadores sean menores de 50 años de edad.

EL DIAGNÓSTICO DE DEFICIENCIA DE ANDRÓGENOS

▶ Efectos de la testosterona en el sistema de órganos

La testosterona afecta a una cantidad impresionante de órganos blanco distintos. En el encéfalo, puede modular o influir aspectos de cognición, estado de ánimo, interés sexual (libido) y agresión masculina. En el aspecto cognitivo, la memoria verbal, las habilidades espaciales visuales y la memoria se han mejorado en hombres de edad más avanzada bajo tratamiento de reemplazo de testosterona. Ésta estimula la producción de eritropoyetina y citoblastos en el riñón y la médula ósea, mientras que, en el hueso, la testosterona causa crecimiento lineal acelerado y cierre de epífisis en hombres prepúberes. La testosterona es responsable de un aumento en la fuerza y el crecimiento muscular. Entre hombres jóvenes, la testosterona permite la maduración de órganos sexuales y el crecimiento peneano. En hombres pospúberes, la testosterona endógena mejora la espermatogénesis y apoya el crecimiento y la función de la próstata. El aspecto masculino externo se ve influido por la testosterona, porque induce los patrones de crecimiento de pelo corporal, calvicie temporal y otras características secundarias. En consecuencia, el crecimiento masculino normal, la maduración y la función reproductora y sexual tienen fuerte influencia de las concentraciones de testosterona (cuadro 45.4).

Cuadro 45.4. Efectos de la testosterona en el hombre normal.

Órgano blanco	Efectos
Órganos sexuales masculinos	Crecimiento, desarrollo, mantenimiento de características sexuales secundarias, producción de espermatozoides, erecciones y función prostática.
Comportamiento	Libido mejorada, estado de ánimo, memoria y energía.
Hueso	Crecimiento lineal, cierre de epífisis y densidad mineral ósea aumentada.
Tejido graso	Reducción de grasa corporal y visceral.
Músculo	Anabólico; aumenta la masa muscular y tal vez la fuerza.
Hígado	Estimula la producción de proteínas séricas.
Riñón	Estimula la producción de eritropoyetina.
Corazón	Causa vasodilatación coronaria.
Sangre	Supresión de factores de coagulación (II, V, VII), colesterol HDL bajo.
Médula ósea	Estimula la producción de citoblastos.
Pelo	Influye en el crecimiento de pelo corporal, sobre todo pelo facial.

En 2002, el National Institute on Aging y el United States National Cancer Institute encargaron al Institute of Medicine (IOM) la conducción de un análisis de los efectos del reemplazo de testosterona en hombres de edad avanzada. En este reporte se resumen muchos de los efectos que tiene el tratamiento con testosterona en un amplio rango de sistemas de órganos. Encontraron que declinaciones significativas en la testosterona (y el estradiol) están relacionadas con pérdida ósea en hombres. A pesar de esto, el reporte del IOM encontró evidencia insuficiente para concluir que el riesgo de fractura era mayor entre hombres de edad avanzada con hipogonadismo. Estudios consistentes han mostrado aumento en la masa muscular magra en hombres que reciben suplementación con testosterona; sin embargo, en estos estudios no siempre se han encontrado posteriores mejorías en la fuerza muscular. Aunque existe cierta evidencia que apoya un vínculo entre mejorías cognitivas después del reemplazo de testosterona, en ensayos clínicos no se ha encontrado de manera consistente algún beneficio. Este patrón también se vio para la relación entre estado de ánimo, depresión y concentraciones de testosterona. En algunos estudios se han encontrado beneficios, mientras que otros han sido equívocos. En algunos estudios se sugiere que hombres con depresión actual tenían más probabilidades de beneficiarse del reemplazo de testosterona. Al estimular la producción de eritropoyetina, el reemplazo de testosterona aumenta la producción de eritrocitos (hematocrito) en hombres de edad avanzada. Las concentraciones bajas de testosterona se relacionan de manera significativa con hipertensión, perfiles aterogénicos de lípidos, factores protrombóticos y diabetes tipo 2, que son, todos ellos, factores importantes de riesgo cardiovascular. A pesar de esta relación con los factores de riesgo cardiovascular, no hay estudios que demuestren de manera concluyente que el reemplazo de testosterona altere la morbidad o mortalidad cardiovascular.

Aspectos específicos de la función sexual pueden mejorar con el reemplazo de testosterona. La mayor parte de los estudios apoyan la relación entre libido y concentraciones de testosterona. El reemplazo de testosterona tiene efectos más consistentes en la mejoría de la libido que en la función eréctil. En hombres de edad avanzada, la disfunción eréctil puede producir disfunción endotelial, menor irrigación vascular peneana (como cambios ateroescleróticos en arterias peneanas), anomalías neurológicas (diabetes, cirugía por cáncer pélvico), o dificultades psicológicas o de pareja. Aunque en ocasiones la testosterona puede ser un tratamiento efectivo para la disfunción eréctil en hombres con hipogonadismo, existen tratamientos específicos para la disfunción eréctil. Datos más recientes sugieren que el tratamiento de reemplazo de andrógenos y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDEI-5) pueden funcionar de manera sinérgica, o que puede lograrse una concentración de testosterona en el umbral para que el PDEI-5 funcione de manera efectiva.

▶ Toma de antecedentes y exploración del paciente

Dado el amplio rango de órganos afectados por las concentraciones de testosterona, no resulta sorprendente que el síndrome PADAM esté caracterizado por diversas alteraciones físicas o intelectuales no específicas. Debido a esta complejidad, la mayoría de los médicos están de acuerdo en que los síntomas o los datos físicos deben acompañarse de la demostración de laboratorio de testosterona baja para considerar un tratamiento para PADAM.

A. Síntomas

El inicio adulto de hipogonadismo puede llevar a pérdida de la libido, o a disminución de ésta, además de ausencia de erecciones nocturnas, pérdida de vello corporal y menor fuerza muscular. Una reducción en la frecuencia de las relaciones sexuales puede a menudo acompañarse de menor deseo sexual. Rubores y sudoraciones, incomodidad en mamas o ginecomastia, e infertilidad también son síntomas específicos de deficiencia de testosterona. Síntomas que son menos específicos de hipoandrogenismo son fatiga, depresión, pérdida de la memoria y otras funciones cognitivas, aumento de la grasa corporal, desempeño laboral deficiente y perturbaciones del sueño.

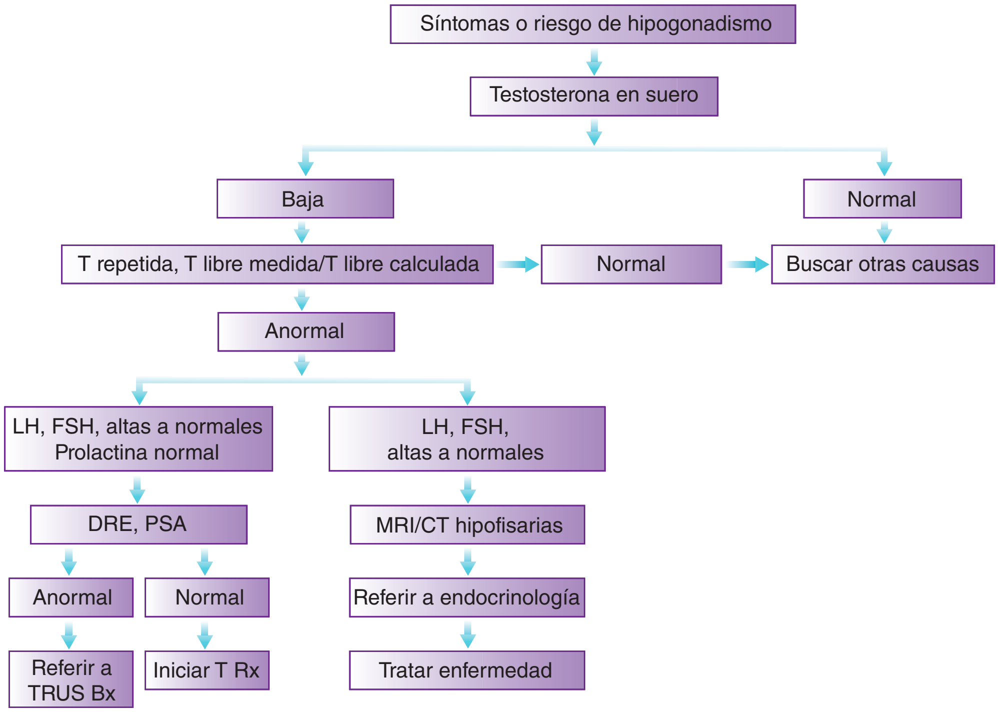
B. Signos

La exploración del hombre en quien se sospecha hipogonadismo puede revelar dolor a la palpación en las mamas o ginecomastia, disminución en la masa corporal magra con volumen y fuerza muscular reducidos relacionados y aumentos de la grasa visceral (cintura abdominal). También pueden notarse reducción o adelgazamiento del pelo facial y torácico y alteraciones de la piel, como aumento en las arrugas faciales y piel de aspecto pálido, que sugieren anemia. La anemia tiende a ser leve y de tipo normocrómico, normocítico. Baja densidad mineral ósea con osteopenia u osteoporosis también pueden relacionarse con concentraciones circulantes de testosterona. La exploración de los órganos genitales puede revelar atrofia testicular con volumen reducido de testículo o consistencia suave.

El diagnóstico de PADAM no requiere que estén presentes todos estos síntomas y signos. Sin embargo, en muchos hombres, el proceso natural de envejecimiento, depresión u otros trastornos del estado de ánimo o comorbilidades médicas puede relacionarse con muchas de estas características. Por ejemplo, en estudios se ha encontrado que la fragilidad que acompaña al envejecimiento es un problema socioeconómico y de cuidado de la salud que puede reducir la vida independiente. Síntomas típicos de la deficiencia de testosterona, como estado de ánimo deprimido, alteraciones cognitivas, pérdida de fuerza muscular y fracturas óseas pueden encontrarse en hombres de mayor edad, aunque tengan concentraciones normales de testosterona. A pesar de estas observaciones, la relación de estos síntomas con documentación de deficiencia de testosterona incluye PADAM como posible etiología.

▶ Datos de laboratorio

Hay debate considerable sobre los análisis de laboratorio que deben ordenarse para diagnosticar deficiencia de andrógeno en hombres de edad avanzada. Para la mayoría de los hombres, una testosterona total en suero obtenida entre las 7 y 11 de la mañana junto con una SHBG en suero son los dos análisis iniciales. Una declaración de consenso de publicación reciente apoyó el diagnóstico de deficiencia de testosterona para valores de testosterona en suero menores de 230 ng/dl (8 nmol/L). En el caso de concentraciones de testosterona en suero menores de 150 ng/dl (5.2 nmol/L), debe obtenerse la prolactina en suero para evaluar la posibilidad de un prolactinoma. Deben confirmarse valores entre 230 y 350 ng/dl (8 a 12 nmol/L) mediante pruebas adicionales, con testosterona total en suero repetida, testosterona biodisponible, testosterona libre o testosterona libre calculada (usando SHBG, albúmina en suero y testosterona total; www.issam.ch/freetesto.htm). Estas pruebas confirmatorias son importantes para cuantificar toda la testosterona no fijada a SHBG. Aunque se han publicado los rangos de referencia para testosterona biodisponible y libre, no se les ha



▲ **Figura 45.5.** Algoritmo para el diagnóstico de laboratorio de deficiencia de andrógenos en el hombre. T, testosterona; TRUS Bx, ecografía transrectal y biopsia de próstata; MRI, resonancia magnética nuclear; CT, tomografía computarizada.

validado de manera rigurosa. Los rangos de referencia no son dependientes de la edad, porque los efectos de la testosterona en los órganos finales son los mismos, sin importar la edad de un hombre. Las concentraciones de testosterona libre medida por diálisis en equilibrio suelen ser confiables pero están menos disponibles que los ensayos de desplazamiento análogo. Este ensayo, aunque está disponible de manera amplia, no es una medición confiable de la testosterona libre. Si las concentraciones de testosterona medidas, activas calculadas o biodisponibles son normales en esta situación, entonces es improbable la deficiencia de andrógenos. Un algoritmo de tratamiento funcional para el diagnóstico de laboratorio de deficiencia de andrógenos se delimita en la figura 45.5. En la actualidad, no se recomienda la evaluación de concentraciones de metabolitos de testosterona (DHT, estradiol y dihidroandrostendiona [DHEA]) ni es útil para el diagnóstico de deficiencia de andrógenos. Una evaluación de la masa de eritrocitos con una de hemoglobina o hematocrito puede ser útil para confirmar anemia hipogonadal, y es importante para establecer un valor de referencia para el inicio del tratamiento.

▶ Pruebas radiológicas

Debido a que el hipogonadismo suele estar relacionado con baja densidad mineral ósea y un mayor riesgo de fractura, debe obtenerse una densitometría de referencia de cadera y columna vertebral. Aunque las radiografías simples se han usado en el pasado para evaluar la densidad mineral ósea, la DEXA es en la actualidad el método más exacto. Se trata de una forma mejorada de la tecnología radiográfica, denominada absorciometría radiológica de energía dual (DXA o DEXA) que es un procedimiento rápido e inocuo para la medición de pérdida ósea. La máquina de DEXA envía dosis bajas de rayos X con dos distintos picos de energía en todo el cuerpo. Un pico se absorbe sobre todo en el tejido suave y el otro en el hueso. La absorción de tejido suave se resta de la absorción total, lo que produce niveles calculados de absorción de hueso que se convierten en equivalentes de la densidad ósea. La cantidad de radiación empleada es demasiado pequeña (menos de una décima parte de la dosis de una radiográfica torácica estándar). También están disponibles dispositivos portátiles que miden muñeca, dedos o talones y en ocasiones se usan para detección. La prueba se califica de dos maneras: 1) la calificación T es la cantidad de hueso presente en comparación con un adulto joven del mismo género con masa ósea normal. Una puntuación superior a −1 se considera normal. Una entre −1 y −2.5 es clasificada como osteopenia, la primera etapa de la pérdida ósea. Una puntuación debajo de −2.5 está definida como osteoporosis y puede usarse para estimar el riesgo de desarrollo de una fractura; 2) la puntuación Z refleja la cantidad de hueso presente en comparación con otros de edad, tamaño y género similar. Sin importar el tratamiento elegido, las evaluaciones de densidad ósea deben repetirse en 1 a 2 años para determinar si se mantiene una masa ósea adecuada.

TRATAMIENTO DE DEFICIENCIA DE ANDRÓGENOS

▶ Formulaciones

Los objetivos primarios del tratamiento de reemplazo de testosterona para PADAM consisten en restaurar las concentraciones

Cuadro 45.5. Tipos de tratamiento de reemplazo de testosterona (disponibles en Estados Unidos).

Preparación disponible	Fórmula	Dosis	Riesgo específico	Costo al menudeo (dólares)
Parenteral	Cipionato de testosterona Enantato de testosterona	100 a 400 mg IM, cada 2 a 3 semanas	Inyección IM profunda. Proporciona máximos suprafisiológicos y bajas concentraciones totales de hormona: fluctuaciones del estado de ánimo.	Cipionato: $112/10 cc (200 mg/cc) Enantato: $100/5 cc (200 mg/cc)
Parche transdérmico	Testoderm (escrotal) Testoderm TTS Androderm	4 a 6 mg/día 5 mg/día	Parche escrotal: requiere rasurado diario, absorción variable. Parche no escrotal: elevada incidencia de erupciones cutáneas en el sitio de colocación.	Androderm 2.5 g, 60 parches $320 5 g, 30 parches $340
Cápsula de testosterona	Testopel (cápsulas insertadas subQ a través de una incisión de 5 mm en el abdomen con anestesia local).	(Disponible como 75 mg/cápsula; la colocación inicial es de 8 a 10 cápsulas cada 3 a 4 meses).	Infecciones del sitio local, extravasación, cambios de estado de ánimo, hematocrito elevado.	$60/cápsula
Gel transdérmico	AndroGel, Testim (aplicado a la piel limpia, seca del brazo, la espalda, el muslo).	2.5 a 5 mg/día 5 mg/día	Transferencia de hormonas a la pareja o los hijos. Olor a almizcle (Testim).	Testim 1%, 30 tubos (5 g/tubo) $330. Androgel, 30 tubos (5 g/tubo) $325. Bomba de androgel, 120 bombas (1.25 g/bomba) $325.

IM, intramuscular.

eugonadales de testosterona y aminorar los síntomas y signos de la testosterona baja, mientras se minimiza la posibilidad de efectos secundarios de estos tratamientos. Cuatro tipos principales de reemplazo de hormonas están disponibles en Estados Unidos: sistemas orales, inyectables, transdérmicos y de la mucosa oral (cuadro 45.5). Las formulaciones más populares son los geles transdérmicos, los inyectables y los parches transdérmicos, en ese orden. El reemplazo oral de la testosterona está relacionado con un índice inaceptable de toxicidad hepática y ya no debe usarse. Más de 95% de la medicación de testosterona prescrita se administra por vía transdérmica o inyectable. Los riesgos de formulaciones específicas de testosterona se resumen en el cuadro 45.5, mientras que los riesgos generales se presentan en la siguiente sección.

Riesgos

Enfermedad cardiovascular: una relación entre enfermedad cardiovascular (CAD) y concentraciones elevadas de testosterona se propuso como base de una incidencia más elevada de eventos cardiovasculares entre hombres, en comparación con mujeres; sin embargo, en varios estudios se ha mostrado que esta relación no es causal. En realidad, a partir de varios estudios se ha encontrado que concentraciones más elevadas de testosterona pueden reducir el riesgo de CAD. Más aún, estudios de reemplazo de testosterona para hombres con hipogonadismo no han revelado un mayor riesgo de CAD. A pesar de estos datos tranquilizadores, aún no se han determinado los efectos a largo plazo del reemplazo de testosterona sobre el funcionamiento cardiovascular.

Perfil de lípidos: aunque las dosis suprafisiológicas de testosterona, sobre todo los esteroides androgénicos orales no aromatizables, reducen, al parecer, las concentraciones de HDL, en cuantiosos estudios se ha encontrado que dosis fisiológicas de testosterona no tienen un efecto significativo en concentraciones de HDL, colesterol total y LDL. Al parecer, la formulación de la testosterona no altera estas relaciones.

Policitemia: la evidencia sugiere que las concentraciones de testosterona están relacionadas con eritropoyesis. Los niños púberes experimentan un aumento de 15 a 20% en las concentraciones de hemoglobina, junto con concentraciones crecientes de testosterona. Los hombres con hipogonadismo suelen tener anemia leve que mejora con el tratamiento de testosterona, y el tratamiento de reemplazo de testosterona en hombres con concentraciones normales de hemoglobina lleva a concentraciones suprafisiológicas de hemoglobina. El uso de inyecciones de testosterona suele relacionarse más a menudo con este efecto secundario.

Espermatogénesis e infertilidad: la testosterona exógena de cualquier tipo suele llevar a paro espermatogénico mediante inhibición de la retroalimentación negativa de la secreción hipofisaria de lutropina (LH) y folitropina (FSH). La azoospermia ocurre en > 90% de los pacientes en las siguientes 10 semanas. Con el cese, las concentraciones de espermatozoides suelen regresar en un periodo de 18 meses, pero algunos pacientes pueden permanecer azooespérmicos. A los pacientes que reciben tratamiento de reemplazo de hormonas se les debe informar que la fertilidad se altera con el tratamiento.

Hepatotoxicidad: se ha reportado toxicidad hepática con administración oral de metil testosterona y fluoximesterona; sin embargo, sólo se observa en contadas ocasiones con formulaciones parenterales, transdérmicas y transorales. El undecanoato de testosterona es una formulación oral de testosterona que, al parecer, no aumenta la toxicidad hepática, pero no está disponible en Estados Unidos.

Cáncer de próstata: desde que Huggins describió por primera vez la relación entre la supresión de concentraciones de testosterona y la regresión de cánceres de próstata en la década de 1940, el tratamiento diseñado para reducir las concentraciones de testosterona se han usado para tratar cáncer de próstata avanzado. Por muchos años, la pregunta del creciente riesgo de cáncer de próstata con suplementación con testosterona ha quedado sin respuesta. Reportes de casos iniciales sugerían que el tratamiento con testosterona enmascaraba cánceres de próstata ocultos. Sin embargo, estudios prospectivos más grandes han fallado en confirmar estas observaciones anecdóticas. En realidad, la preponderancia de la evidencia sugeriría que el tratamiento de reemplazo de la testosterona no está relacionado con aumento en el riesgo de cáncer de próstata. A pesar de que estos datos son tranquilizadores, la vigilancia apropiada con exploraciones rectales digitales y concentraciones séricas de antígeno prostático específico (PSA) son importantes para diagnosticar cualquier cáncer de próstata oculto que pudiera ocurrir después de iniciar el tratamiento de reemplazo de testosterona.

Hiperplasia prostática benigna: se sabe que la hipertrofia prostática es un proceso dependiente de andrógenos. La castración química o quirúrgica causa una clara reducción del volumen del tejido prostático. El tratamiento de reemplazo de testosterona se ha relacionado con aumento en el volumen de la próstata a un nivel similar al de hombres eugonadales. A pesar de estos datos, no se han notado cambios en la velocidad del chorro urinario, síntomas de vías urinarias inferiores o residuos posmiccionales con el tratamiento con testosterona. Más aún, con el tratamiento se ha observado un índice más elevado de retención urinaria. Sin embargo, resulta prudente monitorear los síntomas de micción como una parte estándar de la vigilancia de rutina.

Exacerbación de la apnea del sueño: el tratamiento con testosterona puede empeorar la apnea del sueño preexistente. Aunque no es una causa de apnea del sueño, la testosterona puede exacerbar el problema en pacientes predispuestos al trastorno (como ancianos, hombres obesos y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica). A todos los posibles pacientes se les debe preguntar sobre trastornos de la respiración relacionados con el sueño antes de que se considere el reemplazo de andrógenos. Este efecto secundario está relacionado, al parecer, con la dosis. Se ha postulado un mecanismo con mediación central, porque no se han observado cambios en las vías respiratorias superiores en hombres que toman tratamiento con testosterona que experimentan un empeoramiento de la apnea del sueño.

Desequilibrios hidroelectrolíticos: se sabe que con el tratamiento con andrógenos ocurre retención de líquidos. En hombres de edad avanzada, puede llevar a hipertensión, edema periférico o exacerbación de insuficiencia cardiaca congestiva. Más aún, puede ocurrir la retención de sodio, cloro, potasio, calcio y fosfatos inorgánicos. La vigilancia del peso y la presión arterial son importantes para pacientes en riesgo.

Ginecomastia o dolor mamario a la palpación: con frecuencia se desarrolla hipertrofia mamaria dolorosa debido a concentraciones elevadas de estrógenos (un metabolito de la testosterona), y en ocasiones puede persistir en pacientes bajo tratamiento con testosterona. Los bloqueadores del receptor del estrógeno pueden usarse para tratar este efecto secundario.

Varios: suele reportarse irritación local de la piel con el uso del parche de testosterona. Acné, cefaleas, fragilidad emocional, insomnio y rubores se han reportado en tratamiento con testosterona. La transferencia significativa de testosterona a otros después de la aplicación del gel se reduce mediante el lavado del sitio de la piel diez minutos después de la aplicación. La pentadecalactona (un componente del gel Testim) tiene un olor a almizcle que a algunos hombres les resulta desagradable. Las formulaciones transorales pueden causar gingivitis, escozor en los labios, dolor dental, y tienen sabor amargo. A pesar de sus efectos secundarios, 60% de los hombres prefieren seguir con un método transoral, cuando se les da a elegir.

▶ Contraindicaciones y precauciones

El tratamiento de reemplazo de testosterona no debe administrarse a hombres con cáncer de próstata, cáncer de mama, melanoma no tratado, o una combinación de ellos, porque puede aumentar el crecimiento de estos tumores. En el caso de hombres con obstrucción en la salida vesical relacionada con hipertrofia prostática benigna marcada y con fuerte apnea del sueño, el tratamiento de reemplazo de testosterona debe administrarse con precaución porque estos síntomas se pueden exacerbar con este tratamiento.

En el presente, hay evidencia insuficiente para justificar el uso de suplementación con testosterona (no el reemplazo) en hombres de cualquier edad con concentraciones de testosterona baja a normal, pero que no es en verdad “deficiencia de andrógenos”. La declaración de consenso del IOM a partir de 2003 concluyó que había evidencia insuficiente para justificar el uso extendido, generalizado del tratamiento con testosterona para prevenir enfermedad relacionada con la edad o estado de ánimo en hombres de edad avanzada que están sanos en los demás aspectos.

▶ Tratamiento de vigilancia

El reemplazo de testosterona para PADAM suele ser un tratamiento de por vida. La vigilancia del paciente con PADAM debe realizarse en el momento de la primera revisión, 1 a 2

Cuadro 45.6. Vigilancia del paciente antes y durante el tratamiento con testosterona.

Periodo	Evaluación indicada
Medida de referencia (pretratamiento)	Hgb, HCT y concentración de PSA. Exploración digital rectal. Evaluación de síntomas de disfunción de micción y apnea del sueño. Considérese DEXA para densidad mineral ósea.
1 a 2 meses de tratamiento	Evaluación de la eficacia del tratamiento: concentración de testosterona y alivio de síntomas. Considérese el ajuste de la dosis para cualquier variable.
Intervalos de 3 a 6 meses durante el primer año	Evaluación de la respuesta sintomática a tratamiento, síntomas de micción y apnea del sueño. Realizar la exploración física con DRE y obtener concentraciones de testosterona, LFT, perfil de lípidos, PSA y Hgb.
Cada año después del primer año	Evaluación de la respuesta sintomática al tratamiento, síntomas de micción y apnea del sueño. Realizar exploración física con DRE y obtener concentraciones de testosterona, LFT, perfil de lípidos, PSA y Hgb.

DEXA, absorciometría radiográfica de energía dual. DRE, exploración digital rectal; Hgb, hemoglobina; HCT, hematocrito; LFT, prueba de la función hepática; PSA, antígeno específico de la próstata.

meses después de iniciado el tratamiento, a intervalos de 3 a 6 meses durante el primer año, y después cada año. Tacto rectal, PSA sérica y determinación de hematocrito/hemoglobina, evaluación de la función de micción y de la apnea del sueño son obligatorios en la evaluación de la medida de referencia (cuadro 45.6). Uno o dos meses después de iniciado el tratamiento deben evaluarse la eficacia de éste y las concentraciones séricas de testosterona. Como estas concentraciones pueden fluctuar, sobre todo después de la administración intramuscular (IM), los indicadores clínicos pueden ser una mejor guía para ajustar la dosis de testosterona. Durante el primer año de tratamiento, debe darse seguimiento a los pacientes cada 3 a 6 meses para evaluar la respuesta clínica y bioquímica, con tactos rectales en serie y concentraciones de PSA, si tienen más de 40 años de edad. La toma de antecedentes y la exploración física en estos momentos debe evaluar la presencia de ginecomastia, efectos urinarios secundarios, y cambios en el grado de apnea del sueño. Después del primer año, a los pacientes que permanecen estables se les puede dar seguimiento anual posterior. Las evaluaciones anuales deben incluir mediciones de testosterona, hemoglobina, pruebas de la función hepática, perfil de lípidos y PSA. La densidad ósea y las evaluaciones psicológicas deben realizarse dependiendo de las indicaciones iniciales para la suplementación con andrógenos.

TRATAMIENTOS FUTUROS PARA LA DEFICIENCIA DE ANDRÓGENOS

▶ 5α-dihidrotestosterona

El andrógeno natural 5α-DHT es un metabolito de la testosterona, que proviene de la conversión de testosterona en 5α-DHT mediante la 5-alfa reductasa en el escroto y la piel. Uno de los beneficios primarios es que se trata de un andrógeno muy potente, que se fija a receptores de andrógeno con más fuerza que la testosterona, pero no se convierte en estrógeno. En la actualidad está disponible en Europa como una aplicación de gel y crea un estado estable dos o tres días después de su aplicación. En ensayos, se ha mostrado mejoría en la función sexual y en la masa de músculo magro con su uso. Lo paradójico es que se ha observado una disminución en el volumen de la próstata después de este tratamiento. Esto puede deberse al hecho de que los estrógenos pueden funcionar de manera sinérgica con los andrógenos para causar crecimiento prostático con la edad y que DHT, como andrógeno selectivo, puede reducir las concentraciones de estrógeno durante el tratamiento.

▶ Moduladores selectivos del receptor de andrógeno

Los moduladores selectivos de receptores de andrógenos (SARM) ofrecen una ventaja teórica de especificidad de tejido. En modelos animales se han obtenido resultados promisorios y se están realizando ensayos clínicos tempranos en seres humanos.

▶ Moduladores selectivos del receptor de estrógeno

El tratamiento con moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), como el citrato de clomifeno, han mostrado mejorías significativas en los síntomas relacionados con hipogonadismo secundario. En un ensayo aleatorizado reciente, la mayoría de los hombres tratados con clomifeno reportaron mejoría en la función sexual y en la concentración de gonadotropina. En un segundo estudio se encontraron mejorías en las concentraciones séricas de testosterona. Este tratamiento puede ser efectivo para hipogonadismo en hombres que desean preservar la fertilidad. Lo que es importante es que como los SERM actúan mediante la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, esta forma de tratamiento sólo es efectiva entre hombres con suficiente masa de células de Leydig como para responder a secreción aumentada de gonadotropinas.

Gonadotropina coriónica humana

La gonadotropina coriónica humana (hCG) puede aumentar la producción de testosterona al fijarse a células de Leydig y estimular la liberación de testosterona. Inyecciones con 1 000 a 2 000 IU, 2 a 3 veces por semana, pueden llevar a aumentos significativos en concentraciones séricas de testosterona. Para algunos hombres, este tratamiento también puede mejorar la espermatogénesis y, como se indicó para el citrato de clomifeno, es una buena elección para hombres con hipogonadismo que desean preservar la fertilidad.

7α-metil-19-nortestosterona

Este medicamento, también conocido como MENT, es diez veces más potente que la testosterona, no está fijado a SHBG, y no está aromatizado a estradiol, pero no se somete a 5α-reducción a DHT. Se ha demostrado que mejora la función sexual con efecto prostático mínimo. La masa muscular magra declinó, de manera paradójica, a dosis elevadas con aumentos relacionados en el volumen prostático.

Dehidroepiandrosterona

La DHEA está disponible en formulaciones que se venden sin receta médica en Estados Unidos. DHEA es una hormona esteroidea elaborada por la glándula suprarrenal y muestra una declinación progresiva en concentraciones séricas a partir de la tercera década de vida. Como consecuencia de esta declinación, se han hecho estudios que tratan de correlacionar las concentraciones de DHEA y sulfato de DHEA con una cantidad diversa de trastornos de salud. En ensayos clínicos en que se ha investigado DHEA para diversos trastornos se han encontrado datos muy inconsistentes. Los estudios controlados con placebo sugieren que dosis de 30 a 50 mg de DHEA oral pueden producir concentraciones de andrógeno fisiológicas. Pruebas clínicas sugieren que 50 mg de DHEA oral, pero no < 30 mg, pueden mejorar la concentraciones de andrógenos en suero a un nivel dentro del rango fisiológico para adultos jóvenes con insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria, además de mejorar la función sexual, el estado de ánimo y la autoestima, y reducir la fatiga y el agotamiento. Aunque el tratamiento de reemplazo de DHEA puede ser efectivo en pacientes con insuficiencia suprarrenal, su eficacia en hombres de edad avanzada no está bien establecida.

BIBLIOGRAFÍA

Cambios en la biología de los testículos con la edad

Eskenazi B *et al.*: The association of age and semen quality in healthy men. Hum Reprod 2003; 18:447. [PMID: 12571189]

Ford WCL *et al.*: Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: Evidence for declining fecundity in older men. Hum Reprod 2000; 15:1703. [PMID: 10920089]

Johnson L *et al.*: Quantification of human Sertoli cell population: Its distribution, relation to germ cell numbers and age-related decline. Biol Reprod 1984; 31:785. [PMID: 6509142]

Johnson L *et al.*: Age-related variations in seminiferous tubules in men. A stereologic evaluation. J Androl 1986; 7:316. [PMID 3771369]

Kaler LW, Neaves WB: Attrition of the human Leydig cell population with advancing age. Anat Rec 1978; 92:513. [PMID: 736271]

Malaspina D *et al.*: Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2001; 58:361. [PMID:11296097]

Martin RH, Rademaker AW: The effect of age on the frequency of sperm chromosomal abnormalities in normal men. Am J Hum Genet 1987; 41:484. [PMID: 3631081]

El diagnóstico de la deficiencia de andrógeno

AACE Hypogondadism Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hypogonadism in Adult Male Patients-2002 Update. 2002. Available at: http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/hypogonadism.pdf, 2009.

Arver S, Lehtihet M: Current guidelines for the diagnosis of testosterone deficiency. Front Horm Res 2009; 37:5-20.

Calof OM *et al.*: Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005; 60:1451. [PMID: 16339333]

Center JR *et al.*: Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: An observational study. Lancet 1999; 353; 878. [PMID: 10093980]

Cherrier MM *et al.*: Cognitive changes associated with supplementation of testosterone or dihydrotestosterone in mildly hypogonadal men: A preliminary report. J Androl 2003; 24:568. [PMID: 12826696]

Fisch H: Older men are having children, but the reality of a male biological clock makes this trend worrisome. Geriatrics 2009; 64(1):14-17.

Harman SM *et al.*: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:724. [PMID: 11158037]

Harman SM *et al.*: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(2):724-731.

Kouri EM *et al.*: Changes in lipoprotein-lipid levels in normal men following administration of increasing doses of testosterone cypionate. Clin J Sport Med 1996; 6:152. [PMID: 8792045]

Pfeil E, Dobs AS: Current and future testosterone delivery systems for treatment of the hypogonadal male. Expert Opin Drug Deliv 2008; 5(4):471-481.

Rhoden EL, Morgantaler A: Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. N Engl J Med 2004; 350:482. [PMID: 14749457]

Seftel AD: Male hypogonadism. Part I: Epidemiology of hypogonadism. Int J Impot Res 2006; 18(2):115-120.

Seftel A: Male hypogonadism. Part II: Etiology, pathophysiology, and diagnosis. Int J Impot Res 2006; 18(3):223-228.

Snyder PJ *et al.*: Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:1966. [PMID: 10372695]

Wang C *et al.*: Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men—A clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab 1996; 8:3578. [PMID: 8855804]

Wang C *et al.*: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. Eur J Endocrinol 2008; 159(5):507-514.

Whitsel EA *et al.*: Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: A meta-analysis. Am J Med 2001; 111:261. [PMID: 11566455]

Valores normales de laboratorio*

Apéndice

Jack W. McAninch, MD, FACS, FRCS(E)(Hon)

Los valores pueden variar con el método de medición y la población.

HEMATOLOGÍA

Antitrombina III: [P] 86 a 120%.

Cifra de eritrocitos: hombres, 4.5 a 6.2 millones/μl (4.5 a 6.2×10^{12}/L); mujeres, 4 a 5.5 millones/μl (4 a 5.5×10^{12}/L).

Cifra de glóbulos blancos (leucocitos) y diferencial:

5 000 a 10 000/μl (5 a 10×10^{9}/L).

Neutrófilos segmentados	40 a 70%
Mielocitos	0%
Neutrófilos juveniles	0%
Neutrófilos en banda	0 a 15%
Linfocitos	15 a 45%
Eosinófilos	1 a 3%
Basófilos	0 a 5%
Monocitos	0 a 7%

Linfocitos: total, 1 500 a 4 000/μl	
Linfocitos B	5 a 25%
Linfocitos T	60 a 88%
Supresor	10 a 43%
Cooperador	32 a 66%
H:S	>1

Fibrina D-dímero: [P] 0 a 250 ng/ml.

Fragilidad de eritrocitos: empieza en 0.45 a 0.38% NaCl; se completa en 0.36 a 0.3% NaCl.

Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD): [B] 4 a 8 μg/g Hb.

Hematocrito (PCV): hombres, 40 a 52%; mujeres, 37 a 47%.

Hemoglobina: [B] hombres, 14 a 18 g/dl (2.09 a 2.79 mmol/L como tetrámero de Hb); mujeres, 12 a 16 g/dl (1.86 a 2.48 mmol/L). [S] 2 a 3 mg/dl.

Mediciones celulares de glóbulos rojos (eritrocitos):

Diámetro promedio = 7.3 μm (5.5 a 8.8 μm).

Volumen corpuscular medio (MCV): hombres, 80 a 94 fl; mujeres, 81 a 99 fl (mediante contador de Coulter).

Hemoglobina corpuscular media (MCH): 27 a 32 pg.

Concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC): 32 a 36 g/dl; eritrocitos (32 a 36%).

Índices de color, saturación y volumen: 1 (0.9 a 1.1).

Plaquetas: 150 000 a 400 000/ml (0.15 a 0.4×10^{12}/L).

Productos de desdoblamiento de fibrinógeno: <10 μg.

Protrombina: índice internacional normalizado (INR), 1 a 1.4.

Reticulocitos: 0.6 a 1.8% de eritrocitos.

Retracción de coágulo: empieza en 1 a 3 horas; se completa en 6 a 24 horas. No hay lisis del coágulo en 24 horas.

Tiempo de sangrado: método de plantilla, 3 a 9 minutos (180 a 540 segundos).

Tiempo de tromboplastina normal: activada, 25 a 37 segundos.

Velocidad de sedimentación: <20 mm/h (Westergren).

CONSTITUYENTES QUÍMICOS DE SANGRE, PLASMA O SUERO (Los valores varían con el método usado)

Acetona y acetoacetato: [S] 0.3 a 2 mg/dl (3 a 20 mg/L).

Ácido ascórbico: [P] 0.4 a 1.5 mg/dl (23 a 85 33 μmol/L).

Ácido fólico: [S] 2 a 20 ng/ml (4.5 a 45 nmol/L). [Eritrocitos] >100 ng/ml (>318 nmol/L).

Ácido úrico: [S o P] hombres, 3 a 9 mg/dl (0.18 a 0.54 mmol/L); mujeres, 2.5 a 7.5 mg/dl (0.15 a 0.45 mmol/L).

Aldolasa: [S] Los valores varían con el método usado.

Amilasa: [S] 80 a 180 unidades/dl (Somogyi). Los valores varían con el método usado.

---

*[B], sangre; [P], plasma; [S], suero; [U], orina.

α-aminoácido nitrógeno: [S, en ayunas] 3 a 5.5 mg/dl (2.2 a 3.9 mmol/L).

Aminotransferasas:

- Aspartato aminotransferasa (AST; SGOT): [S] 15 a 55 IU/L.
- Alanina aminotransferasa (ALT; SGPT): [S] 10 a 70 IU/L. Los valores varían con el método usado.

Amoniaco: [B] 9 a 33 μmol/L.

Antígeno prostático específico (PSA): [S] 0 a 4 ng/ml.

α1-antitripsina: [S] >180 mg/dl.

Base, suero total: [S] 145 a 160 meq/L (145 a 160 mmol/L).

Bicarbonato: [S] 24 a 28 meq/L (24 a 28 mmol/L).

Bilirrubina: [S] total, 0.2 a 1.2 mg/dl (3.5 a 20.5 μmol/L).

Directa conjugada, 0.1 a 0.4 mg/dl (<7 μmol/L).

Indirecta, 0.2 a 0.7 mg/dl (<12 μmol/L).

Calcio: [S] 8.5 a 10.3 mg/dl (2.1 a 2.6 mmol/L). Los valores varían con la concentración de albúmina.

Calcio ionizado: [S] 4.25 a 5.25 mg/dl; 2.1 a 2.6 meq/L (1.05 a 1.3 mmol/L).

β-caroteno: [S, en ayuno] 50 a 300 μg/dl (0.9 a 5.58 μmol/L).

Ceruloplasmina: [S] 25 a 43 mg/dl (1.7 a 2.9 μmol/L).

Cianocobalamina: [S] 200 pg/ml (148 pmol/L).

Cinc: [S] 50 a 150 μg/dl (7.65 a 22.95 μmol/L).

Cloro: [S o P] 96 a 106 meq/L (96 a 106 mmol/L).

Cobre: [S o P] 100 a 200 μg/dl (16 a 31 μmol/L).

Colesterol: [S o P] 150 a 240 mg/dl (3.9 a 6.2 mmol/L). (Consúltense fracciones de lípidos.) Los valores varían con la edad.

Complemento: [S] C3 (b1C), 90 a 250 mg/dl. C4 (β_{1E}), 10 a 60 mg/dl. Total (CH_{50}), 75 a 160 mg/dl.

Contenido de CO_2: [S o P] 24 a 29 meq/L (24 a 29 mmol/L).

Cortisol: [P] 8:00 a.m., 5 a 25 μg/dl (138 a 690 nmol/L); 8:00 p.m., <14 μg/dl (385 nmol/L).

Creatina cinasa (CK): [S] 10 a 50 IU/L a 30°C. Los valores varían con el método usado.

Creatinina: [S o P] 0.7 a 1.5 mg/dl (62 a 132 μmol/L).

Epinefrina: [P] Supina, <0.1 μg/L (<0.55 nmol/L).

Eritropoyetina: [S] 5 a 20% IU/L.

Ésteres de colesterilo: [S] 65 a 75% de colesterol total.

Ferritina: [S] Mujeres adultas, 20 a 120 ng/ml; hombres, 30 a 300 ng/ml. Niños y adolescentes hasta de 15 años, 7 a 140 ng/ml.

α-fetoproteína: [S] 0 a 8.5 ng/ml.

Fosfatasa ácida: [S] 1 a 5 U (King-Armstrong), 0.1 a 0.63 U (Bessey-Lowry).

Fosfatasa alcalina: [S] 38 a 126 IU/L.

Fosfolípidos: [S] 145 a 200 mg/dl (1.45 a 2 g/L).

Fósforo inorgánico: [S, en ayunas] 3 a 4.5 mg/dl (1 a 1.5 mmol/L).

Fracción de lípidos: [S o P] Niveles deseables: colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), >40 mg/dl; colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), <150 mg/dl; colesterol VLDL, <40 mg/dl. (Para convertir a mmol/L, multiplíquese por 0.026.)

Fracción MB de la creatina cinasa: [S] <4% total CK.

Glucosa: [S o P] 65 a 110 mg/dl (3.6 a 6.1 mmol/L).

α-glutamil transpeptidasa: [S] 8 a 78 IU/L.

Gravedad específica: [B] 1.056 (varía con la hemoglobina y la concentración de proteínas). [S] 1.0254 a 1.0288 (varía con la concentración de proteínas).

Haptoglobina: [S] 40 a 200 mg de capacidad de fijación a la hemoglobina.

Hemoglobina glucosilada (HbA_{10}): [B] 4 a 7%.

Hierro: [S] 40 a 175 μg/dl (9 a 31.3 μmol/dl).

Hierro, capacidad de fijación a: [S] total, 250 a 410 μg/dl (44.7 a 73.4 μmol/L). Porcentaje de saturación, 20 a 55%.

Lactato: [B, manejo especial] Venoso, 4 a 16 mg/dl (0.44 a 1.8 mmol/L).

Lactato deshidrogenasa (LDH): [S] 55 a 140 IU/L. Los valores varían con el método usado.

Lipasa: [S] 0.2 a 1.5 U.

Lípidos totales: [S] 450 a 1 000 mg/dl (4.5 a 10 g/L).

Magnesio: [S o P] 1.8 a 3 mg/dl (0.75 a 1.25 mmol/L).

Mioglobina: [P] 15 a 100 ng/ml.

Nitrógeno ureico: [S o P] 8 a 25 mg/dl (2.9 a 8.9 mmol/L). No se use oxalato de amoniaco que contiene anticoagulante.

Norepinefrina: [P] Supina, <0.5 μg/L (<3 nmol/L).

Osmolalidad: [S] 280 a 296 mosm/kg de agua.

Oxígeno:

- Capacidad: [B] 16 a 24 vol%. Los valores varían con la concentración de hemoglobina.
- Contenido arterial: [B] 15 a 23 vol%. Los valores varían con la concentración de hemoglobina.
- Saturación arterial %: 94 a 100% de capacidad.
- PO_2 arterial (PaO_2): 80 a 100 mmHg (10.67 a 13.33 kPa) (nivel del mar). Los valores varían con la edad.

$PaCO_2$: [B, arterial] 35 a 45 mmHg (4.7 a 6 kPa).

pH (reacción): [B, arterial] 7.35 a 7.45 (H^+ 44.7 a 45.5 nmol/L).

Piruvato: [B] 0.6 a 1 mg/dl (70 a 114 mmol/L).

Potasio: [S o P] 3.5 a 5 meq/L (3.5 a 5 mmol/L).

Proteínas:

- Totales: [S] 6 a 8 g/dl (60 a 80 g/L).
- Albúmina: [S] 3.5 a 5.5 g/dl (35 a 55 g/L).
- Globulina: [S] 2 a 3.6 g/dl (20 a 36 g/L).
- Inmunoglobulina: [S] IgA 78 a 400 mg/dl.
- IgG 690 a 1 400 mg/dl. IgM 35 a 240 mg/dl.
- Fibrinógeno: [P] 0.2 a 0.6 g/dl (2 a 6 g/L).

Serotonina: [B] 0.05 a 0.2 μg/ml (0.28 a 1.14 μmol/L).

Sodio: [S o P] 136 a 145 meq/L (136 a 145 mmol/L).

Sulfato: [S o P] como azufre, 0.5 a 1.5 mg/dl (156 a 468 μmol/L).

Tiempo de coagulación de la protrombina: [P] Por control. INR, 1 a 1.4.

Transferrina: [S] 200 a 400 mg/dl (23 a 45 μmol/L).

Triglicéridos: [S] <165 mg/dl (1.9 mmol/L). (Consúltense fracciones de lípidos).

Troponina: [S] <0.5 ng/ml.

Vitamina A: [S] 15 a 60 μg/dl (0.53 a 2.1 μmol/L).

Vitamina B_{12}: [S] >200 pg/ml (>148 pmol/L).

Vitamina D: [S] colecalciferol (D_3): 25-hidroxicolecalciferol, 8 a 55 ng/ml (19.4 a 137 nmol/L); 1,25-dihidroxicolecalciferol, 26 a 65 pg/ml (62 a 155 pmol/L); 24,25-dihidroxicolecalciferol, 1 a 5 ng/ml (2.4 a 12 nmol/L).

Volumen sanguíneo (método de tinción azul de Evans): adultos, 2 990 a 6 980 ml. Mujeres, 46.3 a 85.5 ml/kg; hombres, 66.2 a 97.7 ml/kg.

HORMONAS, SUERO O PLASMA

Estómago:

Gastrina: [S, manejo especial] hasta 100 pg/ml (47 pmol/L). Elevada, >200 pg/ml.

Pepsinógeno I: [S] 25 a 100 ng/ml.

Glándula suprarrenal:

Aldosterona: [P] supina, ingesta normal de sal, 2 a 9 ng/dl (56 a 250 pmol/L); aumentado con la posición de pie.

Cortisol: [S] 8:00 a.m., <5 a 20 μg/dl (0.14 a 0.55 μmol/L); 8:00 p.m., <10 μg/dl (0.28 μmol/L).

Desoxicortisol: [S] después de la metirapona, >7 μg/dl (>0.2 μmol/L).

Dopamina: [P] <135 pg/ml.

Epinefrina: [P] <0.1 ng/ml (<0.55 nmol/L).

Norepinefrina: [P] <0.5 μg/L (<3 nmol/L). Consúltese también Valores normales diversos.

Gónada:

Testosterona libre: [S] hombres, 10 a 30 ng/dl; mujeres, 0.3 a 2 ng/dl. (1 ng/dl = 0.035 nmol/L).

Testosterona total: [S] prepúber, <100 ng/dl; hombres adultos, 300 a 1 000 ng/dl; mujeres adultas, 20 a 80 ng/dl; fase lútea, hasta 120 ng/dl.

Estradiol (E2): [S, manejo especial] hombres, 12 a 34 pg/ml; mujeres, ciclo menstrual 1 a 10 días, 24 a 68 pg/ml; 11 a 20 días, 50 a 300 pg/ml; 21 a 30 días, 73 a 149 pg/ ml (por radioinmunoanálisis [RIA]). (1 pg/ml = 3.6 pmol/L).

Progesterona: [S] fase folicular, 0.2 a 1.5 ng/ml; fase lútea, 6 a 32 ng/ml; embarazo, >24 ng/ml; hombres, <1 ng/ml (por RIA). (1 ng/ml = 3.2 nmol/L).

Hipófisis:

Somatotropina (GH): [S] adultos, 1 a 10 ng/ml (46 a 465 pmol/L) (por RIA).

Tirotropina (TSH): [S] <10 μU/ml.

Folitropina (FSH): [S] prepúber, 2 a 12 mIU/ml; hombres adultos, 1 a 15 mIU/ml; mujeres adultas, 1 a 30 mIU/ml; castrado o posmenopáusica, 30 a 200 mIU/ml (por RIA).

Lutropina (LH): [S] prepúber, 2 a 12 mIU/ ml; hombres adultos, 1 a 15 mIU/ml; mujeres adultas, <30 mIU/ml; castrado o posmenopáusica, >30 mIU/ml.

Corticotropina (ACTH): [P] 8:00 a 10:00 a.m., hasta 100 pg/ml (22 pmol/L).

Prolactina: [S] 1 a 25 ng/ml (0.4 a 10 nmol/L).

Somatomedina C: [P] 0.4 a 2 U/ml.

Vasopresina (ADH): [P] osmolalidad sérica 285 mosm/kg, 0 a 2 pg/ml; >290 mosm/kg, 2 a 12+ pg/ml.

Isletas:

Insulina: [S] 4 a 25 μU/ml (29 a 181 pmol/L).

Péptido C: [S] 0.9 a 4.2 ng/ml.

Glucagón: [S, en ayunas] 20 a 100 pg/ml.

Paratiroides: Las concentraciones de la paratirina varían con el método y el anticuerpo. Correlaciónese con el calcio sérico.

Placenta:

Estriol (E3): [S] hombres, y mujeres no embarazadas, <0.2 μg/dl (<7 nmol/L) (por RIA).

Gonadotropina coriónica: [S] subunidad-β: hombres, <9 mIU/ml; mujeres embarazadas después de la implantación, >10 mIU/ml.

Riñón:

Actividad de la renina: [P, manejo especial] ingesta de sodio normal: supina, 1 a 3 ng/ml/h; de pie, 3 a 6 ng/ml/h. Sodio agotado: supina, 2 a 6 ng/ml/h; de pie, 3 a 20 ng/ml/h.

Tiroides:

Tiroxina libre (FT_4): [S] 0.8 a 2.4 ng/dl (10 a 30 pmol/L)

Tiroxina total (TT_4): [S] 5 a 12 μg/dl (65 a 156 nmol/L) (por RIA).

Capacidad de globulina fijada a tiroxina (T_4): [S] 12 a 28 μg/dl (150 a 360 nmol/L).

Triyodotironina (T_3): [S] 80 a 220 ng/dl (1.2 a 3.3 nmol/L).

Triyodotironina reversa (rT_3): [S] 30 a 80 ng/dl (0.45 a 1.2 nmol/L).

Absorción de triyodotironina (rT_3U): [S] 25 a 36%; como evaluación de TBG (índice de rT_3U), 0.85 a 1.15.

Calcitonina: [S] <100 pg/ml (<29.2 pmol/L).

VALORES NORMALES DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Aspecto: claro y sin color.

Células: adultos, 0 a 5 células mononucleares /μl; lactantes, 0 a 20 células mononucleares/μl.

Glucosa: 50 a 85 mg/dl (2.8 a 4.7 mmol/L). (Se extrae glucosa sérica al mismo tiempo.)

Gravedad específica: 1.003 a 1.008.

Presión (reclinado): neonatos, 30 a 88 mm de agua; niños, 50 a 100 mm de agua; adultos, 70 a 200 mm de agua (promedio = 125).

Proteínas: totales, 20 a 45 mg/dl (200 a 450 mg/L) en líquido cefalorraquídeo lumbar. IgG, 2 a 4 mg/dl (0.02 a 0.04 g/L).

PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL

Capacidad máxima de reabsorción de glucosa (Tm_G): hombres, 300 a 450 mg/min; mujeres, 250 a 350 mg/min.

Capacidad máxima excretora de PAH (Tm_{PAH}): 80 a 90 mg/min.

Eliminación de ρ-aminohipurato (PAH) (RPF): hombres, 560 a 830 ml/min; mujeres, 490 a 700 ml/min.

Eliminación de creatinina: cálculo a partir de la creatinina sérica:

$$\text{Hombres: } \frac{(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg})}{72 \times \text{creatinina sérica mg/dL}} = \text{eliminación de creatinina ml/min}$$

Mujeres: calcular mg/dl × 0.85

Eliminación de creatinina endógena (GFR): se aproxima a la eliminación de inulina (consúltese a continuación).

Eliminación de inulina (GFR): hombres, 110 a 150 ml/min; mujeres, 105 a 132 ml/min (corregido a 1.73 m^2 área).

Gravedad específica de la orina: 1.003 a 1.030.

Osmolalidad: en ingesta de dieta y líquidos normal: va de 500 a 850 mosm/kg de agua. Rango alcanzable, riñón normal: dilución 40 a 80 mosm; concentración (deshidratación) hasta 1 400 mosm/kg de agua (en por lo menos tres a cuatro veces la osmolalidad del plasma).

VALORES NORMALES DIVERSOS

Hormonas y metabolitos suprarrenales:

Ácido vanililmandélico (VMA): [U] hasta 7 mg/24 h (<35 μmol).

Aldosterona: [U] 2 a 26 μg/24 h (5.5 a 72 nmol). Los valores varían con la ingesta de sodio y potasio.

Catecolaminas: [U] totales, <100 μg/24 h. Epinefrina, <10 μg/24 h (<55 nmol); norepinefrina, <100 μg/24 h (<591 nmol). Los valores varían con el método usado.

17-cetosteroides: [U] <8 años, 0 a 2 mg/24 h; adolescentes, 2 a 20 mg/24 h. Hombres, 10 a 20 mg/24 h; mujeres, 5 a 15 mg/ 24 h. Los valores varían con el método usado. (1 mg = 3.5 mmol).

Cortisol libre: [U] 20 a 100 μg/24 h (0.55 a 2.76 mmol).

Grasa fecal: <30% peso seco.

11,17-hidroxicorticoides: [U] hombres, 4 a 12 mg/24 h; mujeres, 4 a 8 mg/24 h. Los valores varían con el método usado.

Metanefrina: [U] <1.3 mg/24 h (<6.6 μmol) o <2.2 μg/mg de creatinina. Los valores varían con el método usado.

Plomo: [U] <80 μg/24 h (<0.4 μmol/d).

Porfirinas:

δ-ácido aminolevulínico: [U] 1.5 a 7.5 mg/24 h (11.4 a 57.2 μmol).

Coproporfirina: [U] <230 μg/24 h (<345 nmol).

Uroporfirina: [U] <50 μg/24 h (<60 nmol).

Porfobilinógeno: [U] <2 mg/24 h (<8.8 μmol).

Urobilinógeno: [U] 0 a 2.5 mg/24 h (<4.23 μmol).

Urobilinógeno fecal: 40 a 280 mg/24 h (68 a 474 μmol).

Índice

Nota: una letra *f* o *c* después de los números de página denota figura o cuadro, respectivamente.

A

Ablación, por radiofrecuencia (RFA) para tratamiento de masas renales pequeñas, 124-125
  renal, 103, 106-107
Absceso(s), imagenología radiográfica, 205-206
    presentación y datos, 207
    tratamiento, 208
  paranéfricos, 207
  perinéfricos, 208
  próstata, 214-215, 215*f*
  renales, 207-208, 208*f*
Absorbciometría radiográfica de energía dual (DEXA), 725
Ácido, acetohidroxámico para prevención de cálculos, 274
  dimercaptosuccínico (DMSA), 177, 180
  úrico, nefropatía, 536
Actinomicosis, 229
  datos clínicos, 229-230
  etiología, 229
  pronóstico, 230
  tratamiento, 230
Activador de plasminógeno en tejido (t-PA), 111
Activina, 689
Acumulaciones de líquido retroperitoneal, 122-123
Adenocarcinoma, renal. *Véase también* Adenocarcinoma renal (RCC)
  tratamiento laparoscópico, 503
  uracal, 584, 585*f*
  vesical, 312
Adenocarcinoma renal (RCC), 299, 332-342
  datos clínicos, angiografía renal, 335, 337*f*
    aspiración con aguja fina, 337
    CT, 335, 336*f*
    de laboratorio, 335
    exploración instrumental y citológica, 338
    imagenología con radionúclidos, 336-337
    radiográficos, 335
    resonancia magnética nuclear, 336, 337*f*
    síndromes paraneoplásicos, 334-335
    síntomas y signos, 334
    tomografía por emisión de positrones e imagenología dirigida, 336-337
  diagnóstico diferencial, 338
  embolización prequirúrgica, 105, 106*f*
  estadificación, 333
  etiología, 332-333
  graduación del tumor, 334
  MRI, 92*f*
  patogénesis, 333
  patología, 333, 333*f*
  pronóstico, 342
  quimioterapia, 308
  sistema de clasificación TNM, 333
  tratamiento, enfermedad, diseminada, 340-341
      localizada, 338-340, 338*f*, 339*f*
    y cuidado de seguimiento, 342
Adenoma suprarrenal, tratamiento laparoscópico, 498, 502*f*
Agenesia, gonadal, 25
  renal, 513
Agua helada, prueba, 447, 450
Alcohol y disfunción eréctil, 602
Aldosterona, producción excesiva, 505. *Véase también* Síndrome hipertensivo, hipopotasémico
Aldosteronoma, 506
Alemtuzimab para inmunodepresión en trasplantes, 563
Alergia vesical, 587
Alfa-fetoproteína (AFP), 298, 381, 383
α-bloqueadores para BPH, 354-355, 355*c*
α-dihidrotestosterona (DHT), 655, 728
21-α-hidroxilasa, deficiencia, 670
α-metil-19-nortestosterona, 729
α-reductasa tipo 2, deficiencia, 665*c*, 668, 673, 673*f*
5α-reductasa, inhibidor, para BPH, 355
Almohadillas de esponja estéril con gel, 105
Alopurinol para prevención de cálculos, 274
Alprostadil para ED, 612
American Urological Association (AUA), 352
Amilorida, 506
Aminoglucósidos para UTI, 203
Aminoglutetimida para síndrome de Cushing, 503
Amplatz, vaina plástica de trabajo, 119
Análisis urológicos de laboratorio, 48-60
  de orina, 44, 529
    cilindros, de eritrocitos, 529
      granulares, 529
      grasos, 529
    exploración macroscópica, 49
      aspecto, 49
      bacterias y leucocitos, 50
      color, 49
      concentraciones de proteínas, 50
      densidad específica, 49-50
      glucosa, 50
      hemoglobina, 50
      pH de orina, 50
    exploración microscópica, 51, 51*f*
      bacterias, 51. *Véase también* Bacteriuria
      cilindros, 52
      cristales, 53
      eritrocitos, 52, 53*f*
      leucocitos, 51-52
      otros datos, 53
    otros análisis, cáncer de próstata, 56
      cáncer urotelial, 55-56, 56*c*
    para evaluación de infertilidad masculina, 697
      UTI, 200, 200*c*
    proteinuria, 529
    recolección de orina, 48-49
      hombres, 49
      método, 48-49
      mujeres, 49

- Análisis urológicos de laboratorio, (*cont.*)
      - niños, 49
      - programación, 48
  - concentraciones séricas de ácido úrico, 59
  - diversos, 734
  - edad del paciente, 59, 59*c*
  - en personas de edad avanzada, 59, 59*c*
  - estudios, de coagulación sanguínea, 58
    - de electrolitos, 58
    - hormonales, 58-59
  - exudado vaginal, 57
  - hematología, 731
  - hemograma completo, 59
  - hormonas, suero y plasma, 733
  - líquido cefalorraquídeo, 733
  - marcadores de cáncer de próstata, 58
  - orina, 48-60
  - pruebas de la función renal, 57-58, 734
    - creatinina sérica, 57
    - depuración endógena de creatinina, 58
    - gravedad específica de la orina, 48
    - nitrógeno ureico, 58
  - sangre, suero y plasma, 731-733
  - secreción uretral, 56-57
  - valores normales, 731-734
- Androderm, 609
- AndroGel, 609
- Andrógenos, 598, 602, 603
- Aneurisma, arteriovenoso, 525-526, 525*f*
  - de la arteria renal, 522-523, 524*f*
    - ruptura, 523
- Angiografía(s), 69, 74, 77-78*f*
  - aortorrenal y renal, 74, 77*f*
  - urológicas diversas, 74
  - venacavografía inferior y venografía selectiva, 74, 78*f*
- Angiomiolipoma, 330-331, 331*f*
  - diagnóstico, 331, 331*f*
  - embolización, 105-106
  - histología, 331
  - tratamiento, 331
- Angioplastia transluminal percutánea (PTA), 107-110
- Anhidrasa carbónica IX (CA IX), 337
- Anomalías de vesícula seminal, 592
- Anorgasmia, 600
- Antagonista del receptor muscarínico para trastornos de vejiga neuropática, 452
- Antiandrógenos, 602
- Antibióticos, efectos sobre el embarazo, 217*c*
  - para infección de las vías urinarias, 201-204
- Anticolinérgicos depresores del detrusor, 471
- Anticuerpos, antiespermatozoides (ASA), 695
    - prueba, 696
  - citoplásmicos antineutrófilos (ANCA), enfermedad, 531
  - monoclonales, inmunoterapia, 299-300
- Antígeno prostático específico (PSA), 298, 360-361
  - cinética de, 360-361
  - densidad de, 361
  - formas molculares, 361
  - isoformas, 360
  - normal, 360
  - para detección de cáncer, 360
  - PCA3, 361
- Antígenos tumorales, 298
  - desarrollo de anticuerpos, 299
  - específicos de tumor, 298
  - relacionados con tumor, 298
  - tolerancia, 298
- Antilinfocíticos, para inmunodepresión por trasplante, 561-562
- Antimuscarínicos en la micción, 435-436
- Antiproliferativos para inmunodepresión por trasplante, 561
- Anuria, 37
- Aparato genital, anomalías, 26
    - ausencia congénita, 26
    - azoospermia, 26
    - duplicación, 26
  - desarrollo, 25-26
  - femenino, 26
  - masculino, conducto deferente, 25
    - conducto eyaculador, 25
    - epidídimo, 25
    - próstata, 26
    - vesículas seminales, 25
- Apenia, 633
- Apnea del sueño, tratamiento con testosterona, 727
- Apomorfina, 611
- Aprepitant, 434
- Arco tendinoso elevador del ano (ATLA), 619*f*
- Áreas costovertebrales, 42
- Arteria renal, aberrante, 521*f*
  - embolización de aneurismas, 110
  - endoprótesis, 109-110, 110*f*
  - tratamiento para estenosis, 109-110, 110*f*
- Arteriografía, evaluación de la disfunción eréctil, 606, 606*f*
  - lesiones de las vías genitourinarias, 283
- Aspiración, con aguja fina (FNA), en testículos, 702, 702*f*
    - lesiones renales, 337
  - conducto deferente, 713
  - espermatozoides epididimarios, 713
- Ataxia cerebelar, 703
- Atresia ureteral, 570
- Azatioprina para inmunodepresión por trasplante, 561
- Azoospermia, 26, 701
  - algoritmo para evaluación, 701*f*

B

- Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), 301, 318
- Bacteriuria, 53
  - cultivos bacterianos, 53-55
    - de la tuberculosis, 55
    - indicaciones e interpretación, 54
  - exploración microscópica, 53
  - prueba rápida para, 54-55
- Balcanes, nefropatía de los, 322
- Bardet-Biedl, síndrome, 703
- Basiliximab para inmunodepresión por trasplante, 563
- Beck Depression Inventory, 608
- Belatacept, para inmunodepresión por trasplante, 563
- Bevacizumab, 299
  - para RCC metastásica, 342
- Bilharziasis. *Véase también* Esquistosomiasis
- Biopsia renal, 125, 525
- Biotesiometría, 607
- Bleomicina, 305*c*

Botulínica A, toxina, 496
    para trastorno de vejiga neuropática, 452
Braquirradioterapia, 409, 410*f*
Bromocriptina, 609
BTA, prueba rápida, 314*c*
  TRAK, ensayo, 313, 314*c*
Bulbocavernoso, latencia del reflejo, 607

C

Cabazitaxel, 304, 305*c*
Cálculo, prepucial, 277
  urinario. *Véase también* Cálculos
Cálculos, 249-279. *Véase también casos específicos*
  cistina, prevención, 275
  derivación urinaria y sustitución de vejiga, 405-406
  fragmentación, 167
  prostáticos, 277, 591, 591*f*
  renales y ureterales, 259-275
  uretral y prepucio, 277
  vejiga neuropática, 455-456
  vesicales, 275-277, 275*f*-276*f*
  vesícula seminal, 277
Cálculos renales y ureterales, 249-279
  acidosis tubular renal, 262
  con divertículos caliceales, 262-263, 263*f*
  dismorfia, 261, 262*f*
  embarazo, 260-261, 261*f*
  evaluación, antecedentes, 263-264
    diagnóstico diferencial, 263
    exploración física, 264-265
    factores de riesgo, 264
    metabólica, 273
  etiología, 249-250, 250*f*
  intervención, alivio de la obstrucción, 266
    cirugía abierta, 273
    disolventes, 266
    extracción ureteroscópica de cálculos, 272
    litotricia de onda de choque extracorporal, 266, 268*f*
      consideración durante la intervención, 270-272
      cuidado posoperatorio, 271-272, 272*f*
      evaluación preoperatoria, 269-270
      principios físicos, 268-269, 269*f*-270*f*
    nefrectomía parcial, 273
    nefrolitotomía percutánea, 272-273
    observación conservadora, 266
    ureterolitotomía, 273
  investigaciones radiológicas
    gammagrafía nuclear, 266, 267*f*
    pielografía, 265, 265*f*
      retrógrada, 266
    resonancia magnética nuclear, 266
    tomografía, 265-266
  iones urinarios, ácido úrico, 251, 251*f*
    calcio, 251
    citrato, 252
    fosfato, 251
    magnesio, 252
    oxalato, 251
    sodio, 252
    sulfatos, 252
  malformaciones renales, 263, 263*f*
  niños, 262
  obesidad, 261-262
  poliquistosis medular, 262
  prevención, 273
    medicamentos orales, 274-275
  síntomas y signos, dolor, 257-259, 258*f*
    fiebre, 260
    hematuria, 259
    infección, 260, 260*f*
    náuseas y vómito, 260
  trasplante renal, 260, 261*f*
  tumores, 262
  variedades, ácido úrico, 255-256
    calcio, 252-253
    cistina, 256-257, 256*f*
    estruvita, 255, 255*f*
    indinavir, 257
    silicato, 257
    xantina, 257
Cálculos, ureterales, ureterorrenoscopio, 126-128, 127*f*
    y prepuciales, 277
  vesicales, 275-277, 275*f*-276*f*
Calymmatobacterium granulomatis, 244
Canales, de calcio en la micción, 437
  iónicos en la micción, 437
Canastas endoscópicas, 164-165
Cáncer, prostático, 298
    antígeno 3 (PCA3), 56, 361
    citología urinaria, 55
    concentraciones de testosterona, 727
    datos clínicos, de laboratorio, 360
      marcadores tumorales, 360-361
      signos, 360
      síntomas, 360
    diagnóstico y evaluación, biopsia de próstata, 361-362
      evaluación de riesgo con variables múltiples, 364
        cuadros de búsqueda y nomogramas, 364, 365*f*
      graduación y estadificación, 362, 363*c*
      grupos de riesgo, 364
      imagenología, axial, 363
        con anticuerpos, 364
        gammagrafía, 363-364
        TRUS, 362-363
      MRI endorrectal, 363
      puntuación CAPRA, 365-366, 365*f*
    epidemiología, 357
    examen de detección, 366
    genética molecular y patobiología, 359-360
    immunoCyt, 55
    incidencia, 357
    patología, 357-359
    prueba(s), 56
      antígeno de tumor vesical, 55
      FISH de UroVysion, 55-56
      proteína de matriz nuclear 22, 55
    quimioprevención, 367
    quimioterapia, 308
    radioterapia, 411-415
      braquirradioterapia, 370, 412
      complicaciones, 415
      EBRT convencional, 411
      hormonoterapia, 413-415

Cáncer, prostático, (*cont.*)
      posquirúrgica, 413-415
      radiación de haz de partículas, 412-413
      radioterapia, conformacional 3D, 411
        escalamiento de dosis, 412-413, 413*c*
        intensidad modulada, 411
      tratamiento hormonal, 413-415
    tratamiento, con haz externo, 369
      de metástasis, 372
      endocrino, 372
      focal, 371
      localizado, 367-371
        braquirradioterapia, 370
        consideraciones generales, 367
        criocirugía, 371
        espera atenta, 368
        prostatectomía radical, 368-369
        vigilancia activa, 368
      recurrente, 371
        después de, prostatectomía radical, 371
          radioterapia, 371
    urotelial, pruebas, 55-56
  vesical, 304, 310
    datos clínicos, cistouretroscopia y resección tumoral, 314-315
      de laboratorio, 313-314
    histopatología, 311-313
      adenocarcinomas, 312
      cánceres epiteliales y no epiteliales raros, 313
      carcinoma(s), combinados, 313
        de células de transición, 312, 312*f*
        epitelial, 312-313
        no diferenciados, 313
      papiloma/PUNLMP, 312
      urotelio normal, 312, 312*f*
    historia natural y selección de tratamiento, 315-318
    imagenología, 314, 315*f*-316*f*
    incidencia, 310
    marcadores para detección, 314*c*
    patogénesis, 310-311
    radioterapia, 321, 415-418
      mejoramiento de los resultados del tratamiento, 418
      toxicidad, 418
      tratamiento, de modalidad combinada, 416-418, 417*c*
        EBRT, 416
    signos, 313
    síntomas, 313
      estadificación, 311, 311*f*
      factores de riesgo, 310
    tratamiento, 318-322
      cirugía, 320-321
      de combinación, 321-322
      quimioterapia, 321
        intravesical, 318-320, 318*c*
      radioterapia, 321
Cánceres uroteliales (UC), radioterapia, 415
Candida albicans, 229
Candidiasis, 229
  factores de riesgo, 229, 229*c*
  tratamiento, 229
Capecitabina, 305*c*
CAPRA, puntuación, 365-366, 365*f*
Capsaicina, 438, 452
Cápsula de Bowman, 3, 5
Carboplatino, 305*c*
Carcinoma(s), combinados, 313
  de células, de transición (TCC), 298
      quimioterapia, 307-308
  embrionarias, 381
  in situ (CIS) testicular, 382
  renal papilar hereditario, 332
Cánceres de vejiga, uréter y pelvis renales, datos clínicos, 323
    imagenología, 323-324, 324*f*
    síntomas y signos, 323
    ureteropieloscopia, 324-325
  estadificación y antecedentes naturales, 323, 323*c*
  etiología, 322
  incidencia, 322
  patología, 322-323
  tratamiento, 325
Carter-Thomason, dispositivo, 139*f*
Carúnculo uretral, 650
Catéter, nefrostomía percutánea, colocación, 116-118, 117*f*
  vía de acceso, 119
Cateterismo, intermitente, limpio (CIC), 494, 496
  por trastornos de vejiga neuropática, 452
  ureteral, canastas endoscópicas, 164-165
    colocación de endoprótesis, 162
    dilatadores con globo, 164
    paso con guía, 163-164, 165*f*
    procedimientos necesarios, 162, 166
Cavernosometría, 605
Cefalosporinas para UTI, 203-204
Células, formación, 171, 171*f*
  germinativas, 690, 704
Centro de micción pontino (PMC), 443
Cervicitis mucopurulenta en mujeres, datos clínicos, 240-241
  diagnóstico y tratamiento, 241
Chlamydia trachomatis, 38
  uretritis, 238
Ciclofosfamida, 310, 321
  para inmunodepresión por trasplante, 561
Ciclosporina para inmunodepresión por trasplante, 561
Cilindros, células epiteliales, 52
  eritrocitos, 52, 529, 531
  leucocitos, 52
  granulares, 52, 529
Cinta vaginal libre de tensión (TVT), 486
Circuncisión, 648
Cirugía, endoscópica transluminal de orificio natural (NOTES), 134
  laparoscópica, con asistencia manual (HALS), 135, 135*f*
    de un solo sitio (LESS), 134, 148
  operaciones de las vías urinarias, inferiores, cistectomía radical, 153-154
      prostatectomía radical, 151-153, 152*c*-154*c*
    superiores, nefrectomía parcial, 155
      pieloplastia, 154-155
  operaciones pediátricas, 156
    un solo sitio, 156
  robótica, 135, 136*f*, 149-158
    desarrollo histórico, 149
      AESOP, 149
      PROBOT, 149
    guías futuras, 156
    relación entre costo y efectividad, 156

        sistema quirúrgico, Da Vinci, 149-150, 150*f*
            ZEUS, 149
    venosa peneana, 613
Cisplatino, 304, 305*c*
Cistectomía, laparoscópica, 153
    parcial, 320
    radical, 153, 157, 317, 318
    robótica, 153-154
Cistinuria congénita, 537
Cistitis, 450
    aguda, 209-210
    hemorrágica, 590
        después de radioterapia, 590, 590*f*
    intersticial, 450, 585
        diagnóstico, 585-586
            diferencial, 586
        etiología, 585
        pronóstico, 587
        signos y síntomas, 585
        tratamiento, 586-587
    recurrente, 212
Cistocele, 450-451
Cistografía/cistouretrografía, 69, 72*f*
Cistografía retrógrada para lesión de vías genitourinarias, 280
Cistometría, 445. *Véase también* Estudios urodinámicos
Cistoscopia, 161-162
    para BPH, 354
Cistouretrografía(s), de micción, 69
    válvulas uretrales posteriores, 634
Citología urinaria, 55
Citoxano. *Véase también* Ciclofosfamida
Citrato, de clomifeno para infertilidad masculina, 715
    de potasio, 274
Clitoroplastia, 681-685, 681*f*, 682*f*
Cloaca persistente, 24
Cloruro de betanecol, 464
    para trastornos neuropáticos de la vejiga, 453
Colporrafia anterior, 624, 625*f*
Complejo ureterotrigonal, 183*f*
Compresión perineal en arterias peneanas, 608
Condiloma acuminado uretral, 643-644
Conducto(s), de Müller persistente, síndrome, 665*c*, 674-675, 674*f*
    del colon, 394, 396*f*
    deferente, exploración física, 43
        MRI, 95*f*
    eyaculadores, 25
    ileal, 394
    yeyunal, 394
Cordones espermáticos, aspecto, 13
    exploración física, 43
    histología, 13
    irrigación sanguínea, 13
    tumores, 389
Coriocarcinoma, 380, 382
Corticoesteroides, inmunodepresión por trasplante, 560
    síndrome nefrótico, 535
Corticotropina (ACTH), 498
    sobreproducción. *Véase también* Síndrome de Cushing
Cortisol, concentración en orina de 24 horas para síndrome de Cushing, 500
    en orina, medición, 500
Coudé, catéter con punta, 159, 163
Creatinina, depuración, 58
    sérica, 57
Criocirugía para cáncer de próstata, 371
Crioterapia para tratamiento de masas renales pequeñas, 124-125
Criterios del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 586
Criptorquídea, 25, 707
CTLA-4, 302
Cuello de la vejiga, esfínter, 442
Cultivo de semen para evolución de infertilidad masculina, 697-698
Cushing, síndrome, 498-503
        datos clínicos, 499
            de laboratorio, 500-501
            estudios de imagenología, 501-502, 502*f*
            síntomas y signos, 499-500, 501*f*
        fisiopatología, 498
        patología, 498, 500*f*
        pronóstico, 503
        tratamiento, 502-503
            médico, 503

D

Da Vinci, sistema quirúrgico, 135, 136*f*, 150*f*, 151-152, 156. *Véase también* Cirugía robótica
Daclizumab para inmunodepresión por trasplante, 563
De Toni-Fanconi-Debré, síndrome, 538
Deficiencia de andrógenos en el hombre de edad avanzada, algoritmo para diagnóstico de laboratorio, 725*f*
    diagnóstico, antecedentes y exploración del paciente, 724
        datos de laboratorio, 724-725
    efectos de la testosterona en el sistema de órganos, 723-724, 723*c*
        formulaciones, 725-726, 726*c*
        prueba radiológicas, 725
        riesgos, 726-727
        tratamiento de reemplazo de testosterona, contraindicaciones y precauciones, 723, 725
    futuros, 5α-dihidrotestosterona, 728
        7α-metil-19-nortestosterona, 729
        dehidroepiandrosterona, 729
        gonadotropina coriónica humana, 729
        moduladores selectivos del receptor de andrógenos, 728
    tratamiento(s), de vigilancia, 727, 728*c*
Deficiencia parcial de andrógenos en el hombre de edad avanzada (PADAM), 720, 724
Dehidroepiandrosterona (DHEA), 729
Derivación urinaria, 393
    complicaciones, 401
        cálculos, 405-406
        continencia y función urinaria, 405
        estoma, 403-405, 404*c*
        pielonefritis y deterioro renal, 405
        trastornos metabólicos y nutricionales, 403
    consulta y preparación prequirúrgica, 393-394
    cuidado posquirúrgico, 401
    derivación urinaria continente, consideraciones generales, 397-398
        depósitos de intestino, delgado, 398, 399*f*-400*f*
            grueso, 400-401, 401*f*-402*f*
        ureterosigmoidostomía, 398, 398*f*
    derivación urinaria del conducto, ileal, 394, 395*f*
        intestinal, 394
        yeyunal, 394

Derivación urinaria, (*cont.*)
  permanente, 193
  temporal, 193
Destino de los inhibidores de rapamicina, para inmunodepresión por trasplante, 562
Dexametasona, 500, 509
Diabetes, insípida renal, 539
  mellitus y disfunción eréctil, 603
  UTI, 218
Diálisis peritoneal crónica, 548
Diferenciación sexual, desarrollo de los órganos genitales, femeninos, 655
    masculinos, 655-659, 658*f*-660*f*
  diferenciación gonadal, 654, 655*f*
  hormonas, 654-655, 656*f*-657*f*
  sexo cromosómico, 654
  trastorno(s), cromosómico, 659, 661*c*
    fenotípico, 659, 664-665*c*
    gonadal, 659, 662*c*
Dilatación, de las vías urinarias superiores, 579, 579*f*
  uretral, 636, 637
Dilatadores con globo, 161, 164
Disección, de ganglios linfáticos retroperitoneales (RPLND), 146-147, 147*f*, 385
  laparoscópica de ganglios linfáticos pélvicos (LPLND), 141*f*, 142*f*
Disfunción sexual, eréctil (ED), 604, 608. *Véase también* Erección peneana
    anorgasmia, 600
    inducida por fármacos, 602
    prueba avanzada, 604-606
      arteriografía, 606-607
      cavernosometría y cavernosografía, 605, 606*f*
      ecografía dúplex a color, 604-605, 605*f*
      inyección y estimulación intracavernosas combinadas, 604
      presión de oclusión de la arteria cavernosa, 605-606
    tratamiento, farmacológico oral, con acción central, 611
        dispositivo de constricción de vacío, 613
        inhibidores de la fosfodiesterasa, 610-611
        inyección intracavernosa, 612-613, 612*c*
      no quirúrgico, 608
        cambios, de medicamentos, 608
          del estilo de vida, 608
        hormonoterapia, 609
        psicosexual, 608
  femenina, 617, 627
    evaluación, 628-629, 629*c*
    fisiología, 627-628
    tratamiento, farmacológico, 629
      hormonoterapia, 630
      no hormonal, 629
      psicológico, 629
  masculina, 596-616. *Véase también* Erección peneana
    cirugía vascular peneana, 613
    clasificación y patogénesis, 601
    diagnóstico y tratamiento, 603
    epidemiología, 600
    fisiología de la erección peneana, 596
    prótesis peneana, 614
    prueba avanzada de la disfunción eréctil, 604
    tratamiento no quirúrgico de la disfunción eréctil, 608
Disfunción venooclusiva cavernosa (CVOD), 602
Disgenesia gonadal combinada, 675
Displasia renal, 514
Dispositivo de endopielotomía retrógrada, 164
  para UPJ, 128
Disreflexia autónoma, 456
Distrofia miotónica, 705
Disuria, 35
Diuréticos para la prevención de cálculos, 274
Divertículo(s), 587
  uracal, 24
  uretral, 586*c*, 651-652, 651*f*
  vesicales, 587-588, 587*f*
DNA, del espermatozoide, ensayo de fragmentación, 696
  defectuoso que no coincide, reparación, 705
Doble-J, endoprótesis, 163
  catéteres, 163-164
Docetaxel, 304, 305*c*, 306*c*, 308
Dolor, epididimario, 35
  local, 31
  prostático, 35
  radicular, 42
    en comparación con dolor renal, 42
  referido, 31
  renal, 31-32, 32*f*
  testicular, 35
  ureteral, 32, 32*f*
  vesical, 35
Dopamina, mecanismos en la micción, 434
Doppler, modo de potencia, 76
Doxazosina para BPH, 354
Doxorrubicina, 305*c*
Dretler, cono de cálculos, 127
DSD ovotesticular, 661*c*, 669*c*, 677-678
Duloxetina, incontinencia urinaria, 490
  sobreactividad del detrusor, 433
Duplicación del uréter, 570-571, 571*f*
  completa, 570, 571*f*
  imagenología, 571*f*
  incompleta, 570, 571*f*
  tratamiento, 571
Dyadic Adjustment Inventory, 608

E

Echinococcus granulosus, 235
Ecografía, 76, 79*f*-83*f*, 168*f*
  adenocarcinoma renal, 335, 336*f*
  aplicaciones clínicas, 76-77, 81
  cálculos renales, 80*f*
  dinámica, 168
  Doppler, 81
  dúplex a color para disfunción eréctil, 604-605, 605*f*
  endocavitaria, 168
  endoureteral, 168
  neoplasias renales, 80*f*
  para punción percutánea, 112
  principios, 76
  renal, 77, 79*f*
  suprapúbica, 168
  testículos y escroto, 81
  transrectal (TRUS), 82*f*, 168
    cáncer de próstata, 362-363
    evaluación de infertilidad masculina, 699, 700*f*

  vejiga, 81
  ventajas y desventajas, 81-82
Edad avanzada, valores de laboratorio, 59, 59*c*
Edema, 38
Efecto de espectador, 300
Eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HPG), anatomía, 687, 688*f*
    adenohipófisis, 688-689
    hipotálamo, 687-688
    testículo, 689
  ciclos de retroalimentación, 687
  clasificación de hormonas, 687, 688*f*
  función, 687
Elastografía, 363
Electromiografía, 445
  para función esfintérica, 469, 469*f*
15 elementos de International Index of Erectile Function (IIEF), 603
Embarazo, UTI en, 216-217, 217*c*
Embolia gaseosa venosa (VGE), 134
Emisión, 614
Emisores, de amplitud finita, 269
  supersónicos, 268
Endourología percutánea, 112
  aspiración y biopsia, 121-125
    acumulaciones de líquido retroperitoneal, 122-123
    biopsia renal, 126
    diagnóstico diferencial, 121*c*
    indicaciones, 121*c*
    quistes renales, 122
    tumores renales y retroperitoneales, 123-125
  colocación de sonda, 116-118
  estudios de presión y perfusión, 115-116
  imagenología y técnicas de punción, 112-115, 113-115*f*
  nefroscopia, 118-121
  pielografía anterógrada, 115
Enfermedad(es), cardiovascular (CAD) y concentraciones de testosterona, 726
  de transmisión sexual (STD), 238-248, 239*c*
    cervicitis, 240-241
    epididimitis, 241, 241*c*
    infección por, HIV, 246-247
      HPV subclínica, 246
    úlcera genital, 241-246, 243*c*, 245*c*
    uretritis, 238-240
  hidatídea. *Véase también* Equinococosis
Ensayo de penetración de espermatozoides, 696
Enterocele, 623,
Enucleación de próstata con láser de holmio (HoLEP) para BPH, 356
Enuresis, 36
Envejecimiento, cambios en la biología testicular con, células de Leydig, 720
    células de Sertoli, 721
    testosterona, 720-721, 721*f*
  diagnóstico de deficiencia de andrógenos, 723
  disfunción eréctil, 596
  efecto en la fertilidad, 722
  espermatogénesis, calidad del semen, 722
    producción de espermatozoides, 721, 722*c*
  trastornos genéticos, 723*c*
    anomalías cromosómicas de los espermatozoides, 722
    mutaciones genéticas en espermatozoides, 722
Enzima convertidora de la angiotensina (ACE), inhibidores para nefropatía por IgA, 533
Epididimitis, 216, 218
  clasificación, 241
  definición, 241
  diagnóstico, 241
  en pacientes con HIV, 218
  etiología, 241
  tratamiento, 241, 241*c*, 455
Epidídimo, anatomía, 13
  exploración física, 43
  histología, 13
  irrigación sanguínea, 13
  relaciones, 13
  tumores, 388
  vasos linfáticos, 13
Epididimovasostomía, 711
Epispadias, 24, 28, 44, 638*f*, 639
Equinococosis, 235
  datos clínicos, 235, 235*f*
  etiología, 235
  pronóstico, 235
  tratamiento, 235
Erección peneana, 596
  agentes que inducen o inhiben, 600*c*
  anatomía y hemodinámica, 597
  comunicación intercelular, 600
  estimulación, central, 596
    genital, 596
  fases, 598*f*, 598*c*
  hormonas y función sexual, 598
  inervación, 596-597
  mecanismo, 597-598, 599*f*
    molecular de contracción y relajación de músculo liso, 599
  neurotransmisores y farmacología, 599
  origen central, 596
  transducción de señal, 600
Escherichia coli, 698
Esclerosis tuberosa, 330, 515
Escroto, aspecto, 14
  ecografía para evaluación de infertilidad masculina, 698-699, 700*f*
  exploración física, 43
  histología, 14
  irrigación sanguínea, 14
  lesiones, 296
  tumores, 391
  vasos linfáticos, 14
Esfínter urinario artificial (AUS), 496
Esfinterotomía, 496
Espermatogenia, 689
  células, de Sertoli, 689, 690*f*
    germinativas, 690, 690*f*
  etapas, 691
  genética, 691
  maduración de espermatozoides, 691
Espermatozoides, epididimarios, aspiración, 713, 713*f*
  recuperación, 712-713, 713*c*
    testiculares, 713
Espironolactona, 506
Esponja estéril con gel, 105
Esquistosomiasis, datos clínicos, diagnóstico, diferencial, 231
    exploración cistoscópica, 231
    radiográficos, 231, 232*f*-233*f*
    signos, 231

Esquistosomiasis, datos clínicos, diagnóstico, diferencial, (*cont.*)
    síntomas, 230-231
  etiología, 230
  patogénesis, 230
  patología, 230
  pronóstico, 234
  tratamiento, 231-232
    antibióticos y antisépticos urinarios, 232
    complicaciones, 233-234
    medidas médicas, 231-232
Esquistosómulas, 230
Estenosis, meatal uretral, 644
  ureterales, ureterorrenoscopio, 128
  ureteropélvica, tratamiento, 120-121
    ureterorrenoscopio, 128
  uretral adquirida, 641
    complicaciones, 642
    datos clínicos, de laboratorio, 641-642
      radiográficos, 642
      síntomas y signos, 641
    diagnóstico diferencial, 642
    exploración instrumental, 642
    pronóstico, 643
    tratamiento, 642-643
      dilatación, 642
      reconstrucción quirúrgica, 642
      uretrotomía, 642
Esterasa leucocitaria, prueba, 50
Esterilidad, 26
Estoma, 395, 403-405, 404*c*
Estradiol, 687
Estreptozima, prueba, 532
Estudios urodinámicos, 458-479
  función esfintérica, 458, 468
    cambios dinámicos en el perfil de presión, 470
    características de perfil de presión normal, 471-472, 472*f*
    estudio electromiográfico, 469
    medición de presión para evaluación, 469-470, 470*f*
    perfilometría, 468-469
    valor de registros simultáneos, 473-474
  función vesical, 458, 463
    capacidad de la vejiga, 463
    contractilidad y control voluntario, 464
    distensibilidad de la vejiga, 463-464
    registro de presión intravesical, 465-467, 466*f*-467*f*
    respuestas a fármacos, 464-465
  micción, 444-445, 445*f*, 458-459
  perfil de presión en estados patológicos, combinación de tensión e incontinencia por tenesmo vesical, 472, 473*f*
    disinergia de detrusor y esfínter, 473
    incontinencia, por posprostatectomía, 472-473
      urinaria, tenesmo vesical, 472, 473*f*
        tensión, 472
  presión de punto de fuga, 475
    abdominal y Valsalva, 476
    detrusor, 475-476
  velocidad de flujo urinario, de persona con micción excesiva, 461*f*
    medición del patrón, 460-463, 460*f*-461*f*
    nomenclatura, 459
    resistencia mecánica a la salida, 459
    variaciones, 459
  videourodinámica, 468, 474, 474*f*
    equipo, 474
    indicaciones, 474-475
Etopósido (VP-16), 305*c*
Everolimus para inmunodepresión por trasplante, 562
Exploración, de vías genitourinarias, neurológica, 46
  neurológica, 46
  órganos genitales femeninos, 44
    vaginal, 44
  órganos genitales masculinos externos, 43-44
    cordón espermático y conductos deferentes, 43
    epidídimo, 43
    escroto, 43
    pene, 42-43
    testículos, 43
    túnicas testiculares y anejos, 44
  rectal masculina, esfínter y recto inferior, 44
    ganglios linfáticos, 46
    próstata, 44-46
    vesículas seminales, 46
  riñones, 41-42
    auscultación, 42
    inspección, 41
    palpación, 41, 42*f*
    percusión, 41
    transiluminación, 41-42
    vejiga, 42
Extracción de espermatozoides testiculares (TESE), 713
Extrofia, 28
  cloacal, 680-681, 680*f*
  de la vejiga, 583
  vesical, 24
Eyaculación, 596, 598*c*, 600
  precoz (rápida), 600
  retardada, 600
  retrógrada, 600

F

Factor, de crecimiento, de fibroblastos 3 (FGFr3), 310
    endotelial vascular (VEGF), 298
  neurotrófico derivado de células caliciformes (GDNF), 18-19
Fascia pélvica, 617-618
Fecundación, 691-692
Fenoxibenzamina, 508
Feocromocitoma, 506
  diagnóstico bioquímico, 506-507, 506*c*-507*c*
  estrategia para el diagnóstico, 508
    localización del tumor, 507, 507*f*
      CT, 507-508
      MIBG, 508
      MRI, 508
  maligno, 508
  mediciones de catecolamina en plasma, 507
  pronóstico, 509
  síntomas y signos, 506
  tratamiento, cirugía, 508
    prequirúrgico, 508
Fibrinólisis dirigida por catéter, 111
Fibrofoliculomas, 330
Fibrosis, del sistema nefrogénico (NSF), 90
  retroperitoneal, 580-581, 581*f*
Filariasis, 234

datos clínicos, cistoscopia, 234
  datos de laboratorio, 234
  signos, 234
  síntomas, 234
  urografía retrógrada, 234
 patogénesis, 234
 patología, 234
 prevención, 234
 pronóstico, 235
 tratamiento, 234-235
Filtración glomerular (GFR), 545
Fimosis, 640-641
Finasterida para BPH, 355, 360
Fístula(s), arteriovenosas (AVF), 103, 525, 525*f*
  embolización transcatéter, 103, 104*f*
 renoalimentaria, 526, 526*f*
 renobronquial, 526
 uracal, 24
 uretrorrectal, 637
 uretrovaginales, 651
 vesicales, 588, 588*f*
  causas, 588
  datos de laboratorio, 589
  diagnóstico, 589, 589*f*
   diferencial, 589
  pronóstico, 589
  signos y síntomas, 588
  tratamiento, 589
 vesicorrectales, 637
Fitoterapia para BPH, 355
Flibanserina, 629
Fluoroquinolonas para UTI, 202
Foliculina, 330
Folitropina (FSH), 687-688
Fosfatasa, ácida prostática, 299
 alcalina placentaria (PLAP), 384
Fosfato, de celulosa, 274
 suplementación, 274
Fosfodiesterasa (PDE-5I), inhibidores, 600*c*, 610-611, 629
  eficacia clínica, 610
  eventos adversos, 610-611
  mecanismo de acción, 610
  periodo de eficacia, 610
  precauciones e interacción medicamentosa, 611
  tiempo de inicio, 610
Fósforo, defectos, 538
Fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (β-hCG), 298
Fracturas pélvicas, embolización, 105
Fructuosa en semen, pruebas, 696
Fusión, labial, 647-648
 renal, 519
  complicaciones, 520
  datos clínicos, 520
  diagnóstico diferencial, 520
  etiología y patogénesis, 519-520
  patología, 520, 521*f*
  pronóstico, 522
  tratamiento, 520

G

GABA, mecanismos en la micción, 433-434
Gabapentina para sobreactividad del detrusor, 433-434
Gadolinio, 90
Gammaglutamil transpeptidasa (GGT), 384
Gemcitabina, 305*c*, 320
Gemzar. *Véase también* Gemcitabina
Ginecomastia, 38
 tratamiento con testosterona, 727
Glándula(s), suprarrenal(es), anatomía, 1
  CT, 84*f*
  histología, 1
  irrigación sanguínea, 1
  vasos linfáticos, 1
 trastornos, 498-512, 499*f*
  feocromocitoma, 506-509
  incidentaloma, 509-510
  neuroblastomas, 510-511
  síndrome(s), androgénicos, 503-504
   de Cushing, 498-503
   hipertensivo, hipopotasémico, 505-506
Gleason, puntuación, 358, 359, 362
Globulina fijada a hormonas sexuales (SHBG), 689
Glomeruloesclerosis focal, 533-534
Glomerulonefritis, 530-533
 de progresión rápida, 533
 membranoproliferativa (MPGN), tipo I, 534
  tipo II, 534
 posestreptocócica, 531-532
Glucosuria renal, 538
Gónadas, anomalías, 25
 desarrollo, 24
 descenso, 24
  ovarios, 25
  testículos, 24-25
 diferenciación, 654, 662
 supernumerarias, 25
Gonadoblastomas, 387, 675
Gonadoliberina (GnRH), 687-688, 688*c*
Gonadotropina coriónica humana (hCG), 383, 729
Gonococos, 44
Goodpasture, enfermedad, 531, 533

H

Haemophilus ducreyi, 241
Hamartoma renal. *Véase también* Angiomiolipoma
Hassan, técnica de cánula, 136-137, 137*f*
 tipo de puertos, 138, 138*f*
Hemangiomas, 331, 332
Hematología, valores normales de laboratorio, 731
Hematuria, 37-38
 con cólico renal, 37-38
 primaria, 532-533
Hemodiálisis crónica, 548
Hemorragia en las vías urinarias, embolización, 103, 105
Hermafroditismo verdadero. *Véase también* DSD ovotesticular
Herradura, riñón, 20, 519, 520, 521*f*
Hidrocloruro de dapoxetina, 614
Hidronefrosis, 41, 172, 174*f*
 bilateral, 174*f*
 reflujo vesicoureteral e, 188, 189*f*-190*f*
 unilateral, 175, 176*f*
17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, deficiencia, 676-677

21-hidroxilasa, deficiencia, 504
Hiperplasia, androgénica suprarrenal bilateral congénita, 503
    datos de laboratorio, 504
    fisiopatología, 503-504
    pronóstico, 504
    radiografías y CT, 504
    síntomas y signos, 504
    tratamiento, 504
  nodular bilateral, 506
  prostática benigna (BPH), 350-357, 352*f*
    datos clínicos, 352
      cistoscopia, 354
      de laboratorio, 352
      imagenología, 352
      signos, 352
      síntomas, 352, 353*c*
    diagnóstico diferencial, 354
    epidemiología, 350
    etiología, 350
    fisiopatología, 351-352
    incidencia, 350
    patología, 350-351
    tratamiento, 354
      con testosterona, 727
      médico, 354
        α-bloqueadores, 354-355, 355*c*
        de combinación, 355
        fitoterapia, 355
        inhibidor de la 5α-reductasa, 355
      quirúrgico, 356
        enucleación con láser de holmio de la próstata, 356
        incisión transuretral de la próstata, 356
        prostatectomía simple, 356
        resección transuretral de la próstata, 356
        termoterapia con microondas transuretral, 356-357
        vaporización transuretral de la próstata, 356
  suprarrenal congénita (CAH), 660, 667*f*, 669-671
    infertilidad masculina, 715
Hiperprolactinemia, 715
  infertilidad, 703
Hipogenesia, 25
Hipoplasia, 513
Hipospadias, 24, 28, 637, 638*f*, 678, 678*f*
  clasificación, 637
  datos de laboratorio, 639
  diagnóstico diferencial, 639
  síntomas y signos, 637
  tratamiento, 639
Hipotálamo, 687-688, 688*f*
Hipotiroidismo e infertilidad masculina, 715
HIV/sida, 246-247
  prueba diagnóstica, 246
  síndrome retrovírico agudo, 247
  tratamiento inicial, 247
  UTI, 217-218
  y circuncisión, 247
HLA, antígenos, 557
Hombre, infértil, síndrome, 665*c*
  XX, síndrome, 705
Hormonas, esteroideas, 687
  peptídicas, 687

I

Ifosfamida, 305*c*
Imagenología, de desplazamiento químico, 92
  ponderada con difusión, 95
  técnicas en urorradiología. *Véase también* Radiología; técnicas específicas
ImmunoCyt, 55, 313, 314*c*
^{111}In-capromab pendetido, 299
In vitro, fertilización, 713
Incidentaloma, 509
  algoritmo diagnóstico, 510
  diagnóstico diferencial, 509*c*
  evaluación metabólica, 509
  imagenología, 509, 509*f*-510*f*
Incisión transuretral de la próstata para BPH, 356
Incontinencia, neuropática, 494-496
    causas, 494
    diagnóstico, 494
    tratamiento, 495-496
      aumento de vejiga, 496
      derivación urinaria continente, 496
      esfínter urinario artificial, 496
      esfinterotomía, 496
      neuroestimulación, 496
      rizotomía dorsal, 496
  por sobreflujo (OI), 480
    síntomas, 37
  urinaria, 405, 480-496
    combinada (MUI), 493
      diagnóstico, 493
      tratamiento, 493
    por tenesmo vesical, 487
      causas, 487
      definición, 487
      diagnóstico, 490
      tratamiento, 492
    por tensión (ICS), 37, 481-487, 481*f*-488*f*
      anatomía, 481-483, 481*f*-484*f*
      características urodinámicas, aumento voluntario en la presión de cierre uretral, 485
        longitud uretral funcional, 485, 490*f*
        perfil de presión uretral, 484, 489*f*-490*f*
        presión de punto de fuga abdominal, 485
        respuesta a distensión de vejiga y posición, 485
        respuesta a la tensión, 485
      causas, 481
      definición, 481
      diagnóstico, 483
      tratamiento, 485
        quirúrgico, 486
    control, 454
    crónica, 480
    fisiopatología, 480
    método general, 480
    prevalencia, 480
    sobreflujo, 493
    temporal, 480
    tenesmo vesical, 493
    tensión, 481-487
  verdadera, 37

Indigotindisulfonato sódico (índigo carmín), 192
Infartos renales, 523-524
Infección(es), aparato genital masculino, 698, 699*c*
  vías urinarias (UTI), 197-222
    antibióticos, 201
      ajustes de dosis para hepatopatías y nefropatías, 201*c*
      aminoglucósidos, 203
      antimicrobianos para uropatógenos comunes, 202*c*
      cefalosporinas, 203-204
      fluoroquinolonas, 202
      nitrofurantoína, 202-203
      penicilinas, 204
      por tipo de infección, 203*c*
      principios para la selección, 201
      probióticos, 204
      regímenes profilácticos, 203*c*
      resistencia, 204
      trimetoprima-sulfametoxazol, 201-202
    diabetes, 218
    diagnóstico, 199-200
      análisis de orina, 199, 200, 200*c*
      cultivo de orina, 200, 200*c*
      estudios de localización, 200-201, 201*f*
    embarazo, 216-217, 217*c*
    epidemiología, 197, 198*c*
    factores de riesgo, 197
    HIV/sida, 217-218
    incidencia, 197
    patogénesis, defensas del huésped, 198-199
      entrada de bacterias, 197-198
      factores patogénicos bacterianos, 199
      patógenos causantes, 199
    presentación clínica, epididimitis u orquitis, 216
      infección, de vejiga, 209-213
      prostática, 213-215
      renal, 204-209
      uretritis, 215-216
  vejiga neuropática, 455
  vías genitourinarias, 223-237
Infertilidad masculina, 687-719
  análisis de laboratorio, 694
    semen, 694-695, 695*c*-696*c*
  causas postesticulares, 708*c*
    bloqueo(s), de los conductos eyaculadores, 708, 709
      funcionales, 708*c*, 709
    calendarización y frecuencia del coito, 708*c*, 710
    cirugía de ingle y hernia, 709
    hipospadias, 710
    impotencia, 710
    infecciones, 710
    infertilidad inmunitaria, 714
    mucoviscidosis, 692*c*, 697, 708
    obstrucción epididimaria idiopática, 708*c*, 709
    poliquistosis renal del adulto, 709
    síndrome(s), de cilios inmóviles, 708*c*
      de Young, 709
    vasectomía, 709
  causas pretesticulares, deficiencia(s), aisladas de lutropina ("eunuco fértil"), 702*c*
      de gonadotropinas, 702-703, 702*c*
    exceso, de andrógenos, 703-704
      de estrógenos, 703
    hiperprolactinemia, 703
    hipertiroidismo, 704
    hipotiroidismo, 704
    insuficiencia hipofisaria, 703
    síndromes hipogonadotróficos congénitos, 703
  causas testiculares, 704-708, 704*c*
    cirrosis hepática, 706
    criptorquídia, 707
    deficiencia, de 5-alfa-reductasa, 707
      del receptor de andrógeno, 707
    diabetes, 707
    distrofia miotónica, 704*c*, 705
    drepanocitosis, 704*c*, 707
    fármacos, 706-707, 706*c*
    idiopáticas, 708*c*
    insuficiencia renal, 706
    microeliminaciones del cromosoma Y, 704
    orquitis, 704*c*, 707
    radiación, 702*c*, 703, 706
    reparación de DNA defectuoso y no coincidente, 705
    síndrome, Klinefelter, 704-705
      Noonan, 705
      sólo células de Sertoli, 705
      testículo evanescente, 705
      XX masculino, 70
      XYY, 705
    torsión, 707
    traumatismo, 707
    varicocele, 708
      cirugía de, 708
      diagnóstico, 708
      mecanismo de acción, 708
  ensayo, fragmentación del DNA del espermatozoide, 696
    penetración de los espermatozoide, 696
  evaluación hormonal, 697, 702, 705
    anticuerpos antiespermatozoides, 696
    inflamación hipoosmótica, 696
  fisiología del aparato reproductor masculino, 687-689
  implicaciones no relacionadas con la reproducción, 717
  prueba(s), aspiración de los testículos con aguja fina, 702, 702*f*
    biopsia y vasografía testicular, 699-702
    complementarias, análisis de orina, 697
      cultivo de semen, 697-698
    genéticas, análisis de microeliminación de cromosoma Y, 697
      estudios cromosómicos, 697
      mutación de mucoviscidosis, 697
    radiológicas, ecografía, escrotal, 698-699, 700*f*
        transrectal, 699, 700*f*
      resonancia magnética nuclear, 699
      tomografía computarizada, 699
      venografía, 699
  tratamientos, sin cirugía, antioxidante, 715
      citrato de clomifeno, 715
      coital, 714
      hormonoterapia, 715
      infertilidad inmunológica, 714
      leucocitoespermia, 714
    quirúrgicos, 710-714
      ablación hipofisaria, 714
      electroeyaculación, 712

      obstrucción del conducto eyaculador, 711-712
Infertilidad masculina, (*cont.*)
      orquidopexia, 713-714
      recuperación de espermatozoides, 712-713, 713*c*
      reversión de la vasectomía, 711, 711*f*
    varicoceles, 710, 710*c*
  y tecnologías de reproducción asistida, 716
    diagnóstico genético preimplantación, 716-717
    fertilización in vitro e ICSI, 716, 716*f*
    inseminación intrauterina, 716
Inhibina, 689
Inmunidad, humoral, 298-299
  mediada por células, 300
Inmunología e inmunoterapia de cánceres urológicos, 298-302
  anticuerpos en diagnóstico o detección de cáncer, 299
  antígenos tumorales, 298
  citocinas y modificadores de respuesta biológica, 301
  inmunidad, humoral, 298
    mediada por células, 300
  inmunomodulación, 301
  inmunoterapia, activa, 300
    adoptiva, 302
  uso de anticuerpos monoclonales, 299-300
Inmunomodulación, 301
Inmunoterapia adoptiva, 302
Inseminación intrauterina (IUI), 716
Instrumentación retrógrada de vías urinarias, 159-169
  cirugía transuretral, 165-167
  cistoscopia, 161-162
  ecografía, 168, 168*f*
  láseres, 167-168
  retiro de cálculos de vías inferiores, 167
  sonda, ureteral, 162-165, 163*f*-165*f*
    uretral, 160, 161*f*, 166*f*
  uretroscopio, 161
Insuficiencia hipofisaria e infertilidad, 703
Interferón alfa, 299, 301, 308
Interleucina-2 (IL-2), 301, 303
International Continence Society (ICS), 480
International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCC), 306
International Prostate Symptom Score (IPSS), 352, 353*c*
International Society of Impotence Research, 601
Inyección intracavernosa (ICI) de agentes vasoactivos, 612, 612*c*
  alprostadil, 612, 612*c*
  combinaciones de fármacos, 612, 613
  contraindicaciones, 613
  dosis y administración, 613
  efectos adversos, 612-613
  papaverina, 612, 612*c*
  transuretral suburetérica (STING), 194
  tratamiento de erección prolongada o priapismo, 612
Irritación peritoneal, 35

K

Kallmann, síndrome, 693, 702, 703
Kaposi, sarcoma del pene, 391
Ketoconazol para síndrome de Cushing, 503
Klinefelter, síndrome, 660, 697, 698*f*, 704-705
Kock, neovejiga ileal, 398
KUB, radiografía. *Véase también* Radiografías abdominales

L

Láctico deshidrogenasa (LDH), ácido, 299, 383-384
Laparoscopia, 133-148
  complicaciones, 147-148
    cardiovascular, 133
  disección de ganglios linfáticos retroperitoneales, 146-147, 147*f*
    nefrectomía, de donador, 145
      parcial, 144-145, 145*f*
      simple y radical, 141-144, 142*f*-143*f*
    nefroureterectomía, 144, 144*f*
    orquidopexia, 140-141, 142*f*
    pieloplastia, 145, 146*f*
    prostatectomía radical, 147
    suprarrenalectomía, 146, 146*f*
    varicocelectomía, 140
  instrumentación y técnicas, colocación de puerto, 137-138, 137*f*-138*f*
    cuidado posoperatorio, 140
    instrumentación y carrito de video, 139
    método, extraperitoneal, 138-139, 139*f*
      obtención de neumoperitoneo, 136-137, 136*f*-137*f*
      preparación prequirúrgica, 135
      salida del abdomen, 139-140, 139*f*
    para seleccionar, 134-135
      asistencia, manual, 135, 135*f*
        robótica, 135, 136*f*
      transperitoneal en comparación con retroperitoneal, 134-135
  perspectivas para el futuro, 148
  procedimientos específicos, ablación de masa renal, 144-145
    cistectomía radical con derivación urinaria, 147
    decorticación de quistes renales, 141
    disección de ganglios linfáticos pélvicos, 140, 140*f*-142*f*
  pulmonares, acidobásicas y relacionadas con la insuflación, 134
    fisiología, cardiovascular, 133, 134*f*
Láseres, uso, 167-168
Leflunomida para inmunodepresión por trasplante, 561
Leiomiomas, 332
  epidídimo, 388
Lesión(es), escroto, 296
  pene, 296
  renal aguda (AKI), 283-287, 540
    causas, 540, 541*c*
      intrarrenales, 541-542
        datos de laboratorio, 542
        no específicas, 542-543
          datos de laboratorio, 543
          pronóstico, 544
          síntomas y signos, 543
          tratamiento, 543-544
        síntomas y signos, 542
        tratamiento, 542
      vasculares, 541
        posrenal, 544
        prerrenal, 540
          causas, 541*c*
          datos de laboratorio, 540-541
          síntomas y signos, 540
          tratamiento, 541
  testículo, 296
  ureteral, 287-288
    complicaciones, 289

    datos clínicos, 288-289
      ecografía, 289
      imagenología, 288-289, 288*f*
      laboratorio, 288
      signos, 288
      síntomas, 288
    diagnóstico diferencial, 289
    etiología, 288
    patogénesis y patología, 288
    pronóstico, 289
    tratamiento, 289
  uretrales, 292
    anterior, 294-296, 294*f*, 295*f*
      complicaciones, 295
      datos clínicos, 295
      etiología, 294, 294*f*
      patogénesis y patología, 294-295
      pronóstico, 296
      tratamiento, 295-296
    posterior, 292-294, 292*f*
      complicaciones, 293
      datos clínicos, 292-293, 292*f*
      diagnóstico diferencial, 293
      etiología, 292, 292*f*
      pronóstico, 294
      tratamiento, 293-294, 294*f*
  vejiga, 289-292
  vesicales, 289-292
    complicaciones, 291
      datos, clínicos, 290
        de laboratorio, 290
        radiográficos, 290-291, 291*f*
      signos, 290
      síntomas, 290
    patogénesis y patología, 290, 290*f*
    pronóstico, 292
    tratamiento, 291-292
      fractura pélvica, 291
      hematoma pélvico, 291-292
      ruptura, extraperitoneal de la vejiga, 291
        intraperitoneal, 291
  vías genitourinarias, 280
    diagnóstico y tratamiento de urgencia, algoritmos para estadificación de traumatismo urogenital, 281, 282*f*
      antecedentes y exploración física, 280
      arteriografía, 283
      cistografía retrógrada, 280
      cistoscopia, 283
      evaluación de la lesión, 280-283
      tomografía computarizada, 280, 286*f*
      uretrografía, 283
      urografía intravenosa, 283
      urografía retrógrada, 283
Leydig, células, cambios relacionados con la edad, 720
    tumores, 383, 387
Linfangiografía pedia (LAG), 384
Linfangioleiomiomatosis, 331
Linfocele, 121*c*, 122
Linfoma, 387, 388
Lipomas renales, 331
Lipomatosis pélvica, 589-590
Líquido cefalorraquídeo, valores de laboratorio normales, 733
Litotriptores, ecográficos, 167
  neumáticos, 167
Llamarada de gammagrafía ósea, 303
L-Q (ecuación cuadrática lineal), ecuación, 409
Luliberina (LHRH), 633
Lutropina (LH), 687-688

M

Macrogenitosomia, 503-504
Malacoplaquia, 212-213
Massachusetts Male Aging Study, 600
Material de formación de masa, 490, 492
Mecanismos sensibles a la toxina botulínica en la micción, 438
Medio de contraste en urorradiografía, 61-62
Megalopene, 633
Megauréter obstruido, 578-579, 578*f*
Megavejiga, 585
Meiosis, 689, 690, 691*f*, 691*c*
Membrana, basal glomerular, antígenos, 531
  delgada, enfermedad, 536
Mercaptopropionilglicina, 275
Metirapona para síndrome de Cushing, 503
Metirosina, 508
Metotrexato, 305*c*
Metrifonato para esquistosomiasis, 231
Micción, 429, 444-445, 444*f*
  control neural, 431
    llenado de la vejiga, 431
    señales aferente del urotelio o suburotelio, 430-431
    vaciado de la vejiga, 431-432
    vías, aferentes, 430
      parasimpáticas, 429-430
      simpáticas, 430
      somáticas, 430
  destinos de la intervención farmacológica, 432
    mecanismos, dopamina, 434
      GABA, 433-434
      noradrenalina, 434
      receptor NK-1, 434
      serotonina (5-HT), 433
    receptores opioides, 432
  destinos periféricos, antimuscarínicos, 435-436
    canales iónicos, 437
      calcio, 437
      potasio, 437
    mecanismos sensibles a la toxina botulínica, 438
    receptores, adrenérgicos, 436
        alfa-AR, 436
        beta-AR, 436-437
      muscarínicos, 434
      vaniloides, 437-438
    sistema nervioso central, 432-434
Micofenolato mofetil (MMF) para inmunodepresión por trasplante, 561
Microlaparoscopia, 134, 148
Micropene, 633, 678-680, 679*f*, 680*c*
Mieloma múltiple, nefropatías, 536
Mirabegron, 437
Mitomicina C, 318-319
Mitosis, 690, 690*c*-691*c*, 691*f*
Mitotano para carcinoma corticosuprarrenal, 503

- Mitoxantrona, 305*c*, 308
- Moduladores selectivos del receptor, de andrógenos (SARM), 728
  - de estrógenos (SERM), 728
- Monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), 600
- Morfina para sobreactividad del detrusor, 429
- mTOR, inhibidores, para RCC metastásico, 342
- Mucoviscidosis, 708
- Müller, sustancia inhibidora (MIS), 655
  - tubérculo, 25
- Muromonab-CD3 para inmunodepresión por trasplante, 563
- MUSE (sistema uretral medicado para erección), 612
- *Mycobacterium, smegmatis*, 52
  - tuberculosis, 198

N

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 411
- National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), 545
- National Wilms Tumor Study (NWTS), 342
- Nefrectomía, laparoscópica, 141-144, 142*f*-143*f*
  - parcial, laparoscópica, 144-145, 145*f*
  - robótica, 155
- Nefritis, hereditaria, 536-537
  - intersticial, 535-536
- Nefrona, 3, 5*f*
- Nefropatía, analgésica, 536
  - crónica (CKD), 545-549
    - antecedentes, 545
    - datos clínicos, 546
      - biopsia renal, 547
      - de laboratorio, análisis de sangre, 547
        - composición de la orina, 547
      - radiográficos, 547
    - etiología, 545-546
    - exploración de antecedentes, 546
    - síntomas y signos, 546
    - tratamiento, 547-548
      - diálisis peritoneal crónica, 548
      - hemodiálisis crónica, 548
      - trasplante renal, 548-549, 549*f*
  - membranosa, 534
  - por inmunoglobulina A, 532-533
  - por reflujo, 188
  - terminal (ESRD), 545, 546*f*. *Véase también* Nefropatía crónica (CKD)
- Nefroscopia, 118-119, 118*f*, 120
  - para cálculos renales, 118, 119*f*
- Nefroscopios, 118, 118*f*
- Nefrostomía, catéter, 116-118, 117*f*
- Nefrotoxicidad por agentes de contraste, 62
- Nefroureterectomía laparoscópica, 144
- *Neisseria gonorrhoeae*, 38
  - Uretritis por, 238
- Neoplasia(s), intraepitelial prostática (PIN), 358
  - parenquimatosas renales, 330-349
    - adenocarcinomas. *Véase también* Adenocarcinoma renal (RCC)
    - nefroblastoma. *Véase también* Tumor de Wilms
    - secundarias, 346
    - tumores benignos, 330
      - angiomiolipoma, 330
      - de células yuxtaglomerulares, 332
      - hemangiomas, 332
      - leiomiomas, 332
      - lipomas, 332
      - oncocitoma, 330
  - urotelial papilar de bajo potencial canceroso (PUNLMP), 312, 316
- Nervio pudendo, 596, 614
- Neumaturia, 37
- Neumoperitoneo por tensión, 133
- Neuroblastomas, 510
  - datos, de laboratorio, 511
    - radiográficos, 511
  - diagnóstico diferencial, 511
  - estadificación, 510
  - pronóstico, 511
  - síntomas y signos, 511
  - tratamiento, 511
- Neuroestimulación para trastornos de vejiga neuropática, 454
- Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), 611
- Neuroprótesis, 452-453
- Niridazol para esquistosomiasis, 232
- Nitrito reductasa, prueba, 50
- Nitrofurantoína para UTI, 202-203, 203*c*
- Nitrógeno ureico, 58
- Nitroprusida, prueba, 56
- NK-1, mecanismo del receptor, 434
- NMP22 BladderChek, prueba, 313, 314*c*
- Nicturia, 36
- Nódulos prostáticos, 45, 45*f*
- Nomograma, 363, 364, 365*f*
- Noonan, síndrome, 704*c*, 705
- Noradrenalina, mecanismos en la micción, 434

O

- Obesidad, cálculos urinarios y, 261-262
  - disfunción eréctil y, 603
- Obstrucción, epididimaria idiopática, 709
  - ureteral, extrínseca, 580
    - intrínseca, 580
  - y estasis urinarias, 170-181
    - adquiridas, 170
    - clasificación, 170
    - complicaciones, 180
    - congénitas, 170
    - datos clínicos, de laboratorio, 178
      - exploración, con isótopos, 180
        - instrumental, 180
      - imagenología, 178-180, 179*f*
      - signos, 178
      - síntomas, 178
    - diagnóstico diferencial, 180
    - etiología, 170
    - obstrucción del cuello de la vejiga, 177
      - fase de compensación, 177
      - fase de descompensación, 177
    - patogénesis y patología, 170-177
    - pronóstico, 181
    - tratamiento, 180-181
    - vías inferiores, 170
    - vías medias, 170-172, 171*f*
      - fase compensatoria, 171-172, 171*f*
      - fase descompensatoria, 172

    vías superiores, 172-177
      riñón, 172-177, 175*f*-176*f*
      uréter, 172, 173*f*-174*f*
Oliguria, 37, 540. *Véase también* Lesión renal aguda (AKI)
Omega-3, ácido graso en nefropatía por IgA, 533
Oncocitoma renal, 330
Oncocitomatosis, 330
Orejas vesicales, 585
Órganos genitales, ambiguos. *Véase también* Trastornos del desarrollo sexual (DSD)
  externos, 26
    anomalías, 28
    femeninos, 28
    masculinos, 26
  femeninos, exploración física, 44
  internos femeninos, desarrollo, 655
  masculinos externos, desarrollo, 655-656, 656*f*
    exploración física, 42-43
Orgasmo, 614
Orina, hematuria, 37-38
  turbia, 37
Ormond, enfermedad, 580
Orquidopexia laparoscópica, 140, 142*f*
Orquitis, 216
Otis, uretrotoma, 166
Oxamniquina para esquistosomiasis, 231-232
Óxido nítrico (NO), 599-600

P

Paclitaxel, 305*c*, 306*c*, 307
Pañal rojo, síndrome, 49
Parafimosis, 641
Parasimpatomiméticos para trastornos de vejiga neuropática, 453
Paroxetina, 614
Pene, 42-43
  aspecto, 14
  anomalías congénitas, apenia, 633
    megalopene, 633
    micropene, 633
  disfunción eréctil. *Véase también* Disfunción eréctil (ED)
  exploración física, 42-43
  histología, 14-15
  irrigación sanguínea, 15
  lesiones, 296
  tamaño adulto, 633
  trastornos adquiridos, circuncisión, 641
    enfermedad de Peyronie, 640
    fimosis, 640-641
    flebotrombosis peneana y oclusión linfática, 644
    parafimosis, 641
    priapismo, 640
  tumores, 389
    datos de laboratorio, 390
    diagnóstico diferencial, 390
    epidemiología, 389
    estadificación de tumor, 389, 390*c*
    factores de riesgo, 389
    imagenología, 390
    patología, 389
    patrones de dispersión, 389
    pronóstico, 391
    tratamiento, 390-391, 391*f*-392*f*
Penicilina(s), G para actinomicosis, 230
  para UTI, 204
Perfil de presión uretral, 448, 482
Perfilometría, 468
  técnica, sonda de membrana, 468, 468*f*
    microtransductor, 468-469
Peyronie, enfermedad, 43, 640
Pielografía intravenosa (IVP). *Véase también* Urografía intravenosa (IVU)
Pielonefritis, 398, 401, 405
  aguda, definición, 204
    imágenes radiográficas, 205, 205*f*
    presentación y datos, 204-205
    tratamiento, 205-206
  crónica, 206-207, 207*f*
  enfisematosa, 206
    imagenología radiográfica, 206
    presentación y datos, 206
    tratamiento, 206
  reflujo vesicoureteral, 182
  tratamiento, 455
  xantogranulomatosa (XGP), 208-209, 210*f*
    imagenología radiográfica, 209, 210*f*
    presentación y datos, 209
    tratamiento, 209
Pieloplastia, laparoscópica, 145, 146*f*
  robótica, 154-155
Pieloureteroplastia desmembrada, 577
Pionefrosis, 209, 211*f*
Plasma, valores normales de laboratorio, 731-733
Policitemia, concentraciones de testosterona, 726
Poliquistosis renal, 537, 537*c*
  del adulto, 514-517, 514*f*, 516*f*
    complicaciones, 515-517
      infección de quistes, 517
      pielonefritis, 517
    datos, de imagen, 515
      de laboratorio, 515
    diagnóstico diferencial, 515
    etiología y patogénesis, 514
    exploración instrumental, 515
    patología, 514, 514*f*
    pronóstico, 517
    signos y síntomas, 515
    tratamiento, 517
  medular, 262, 522, 523*f*, 537
POPQ, sistema para cuantificación de prolapso de órganos pélvicos, 620, 622*f*
Potasio, canales de, en la micción, 437
Prader, orquidómetro de, para medición volumen testicular, 694*f*, 703
Prader-Willi, síndrome, 703
Praziquantel para esquistosomiasis, 231
Probióticos para UTI, 204
Preimplantación, diagnóstico genético, 716-717
Presión, detrusor (DLPP), 475-476
  oclusión sistólica de la arteria cavernosa (CASOP), 606
  punto de fuga, abdominal (ALPP), 476, 485
  y perfusión percutáneas, estudio, 115-116, 116*f*
Priapismo, 640
  circulación, baja, 640
    alta, 640

Priapismo, (*cont.*)
  de flujo elevado, 107
    embolización transcatéter, 107, 108*f*
  isquémico, 640
Progesterona, 663*f*, 669*f*, 670
Prolapso de órganos pélvicos, 617
  anatomía relacionada con, inervación, 618
    pelvis ósea, 617, 618*f*
    soporte musculofacial, 617-618, 619*f*-620*f*
  clasificación, 620, 621*f*-622*f*
  compartimento, anterior, 624-625, 625*f*
    apical, 625-626, 625*f*
    posterior, 626
  diagnóstico,
    síntomas, 621
  evaluación, 621-622
    cistouretrografía, 622, 622*f*
    cistouretroscopia, 624
    ecografía, 623
    estudio urodinámico en video, 623-624
    laboratorio, 624
    resonancia magnética nuclear, 623, 623*f*
    vías urinarias superiores, 624
  exploración física, 621
    fisiopatología, 618
  tratamiento, no quirúrgico, 624
    quirúrgico, 624
Prolapso de uretra femenina, 650
Proliferación atípica de células acinares pequeñas (ASAP), 358
ProstaScint, 364
Próstata, 364, 366, 367, 371
  absceso, 214-215, 215*f*
  anatomía, 7*f*, 8, 9*f*
  histología, 10-12
  inervación, 12
  irrigación sanguínea, 12
  neoplasmas, 350. *Véase también* Cáncer de próstata
    hiperplasia prostática benigna, 350-357
      carcinoma prostático, 357-374. *Véase también* Cáncer de próstata
  relaciones con otro órgano, 10, 9*f*-10*f*
  trastornos, cálculos, 591, 591*f*
    quistes, 591
  vasos linfáticos, 7, 8, 12
Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), estudio, 360
Prostatectomía, radical laparoscópica, 147
    con asistencia robótica, 147, 151-153, 152*c*-154*c*
    para cáncer de próstata, 368-369
  simple para BPH, 356
Prostatitis, aguda, 213
  en pacientes con HIV, 218
  granulomatosa, 214
Proteína, de matriz nuclear 22,
  prueba, 55
  reguladora aguda esteroidogénica (StAR), 654
Proteinuria, 515, 535
Prótesis peneana, 613*c*, 614
Prueba, antígeno de tumor vesical (BTA), 55
  hipersensibilidad por denervación, vejiga, 450
  inflamación hipoosmótica, 696
  sensitiva térmica peneana, 607
Punto púbico inferior sacrococcígeo, 481, 482*f*

Q

Quiluria, 37
  tratamiento, 235
Quimioterapia de tumores urológicos, 303-309
  adenocarcinoma renal, 308
  agentes y toxicidades, 304, 305*c*
  carcinoma de células de transición
    enfermedad, metastásica, 307-308
      no metastásica, 307
  células germinativas, 305-307
  cirugía adyuvante y de último recurso, 307
  enfermedad, avanzada, 306
    en etapas I y II, 305
  regímenes quimioterápicos, 306*c*
    tumor de Wilms, 342
  usos clínicos, 303-304
  vejiga, 321
    prostático refractario a hormonas, 304, 308
    régimen quimioterápico, 305
Quiste(s), en la próstata, 591
  renal(es), 122, 515-517, 516*f*-517*f*
    clasificación de Bosniak, 518
    complicaciones, 519
    datos clínicos, 518
    diagnóstico diferencial, 518-519
    etiología y patogénesis, 517-518
    patología, 518
    pronóstico, 519
    tratamiento, 519
  uracal, 24

R

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), 411
Radiculitis, 42
Radiografía(s), 61
  equipo y técnicas, fluoroscopia radiográfica, 61
    grabación de imagen, 61
    intensificación de imagen, 61
    medio de contraste, 61-62
    reacciones adversas, 62
  simples abdominales, 62, 63*f*-64*f*
  tipos, angiografía, 69, 74, 77*f*-78*f*
    cistografía y cistouretrografía, 69*f*-72*f*
    linfangiografía, 69
    radiografías abdominales simples, 62, 63*f*-64*f*
    uretrografía, 69, 72*f*-75*f*
    urografía, 62-63, 65*f*-68*f*, 66, 68-69
    vasografía, 69, 76*f*
  ventajas y desventajas, 62
Radioinmunodetección, 299
Radiología, 61
  comparación de métodos de imagenología, 99-100
  ecografía, 76-82. *Véase también* Ecografía
  radiografía, 61-76. *Véase también* Radiografía(s)
    resonancia magnética nuclear, 87-97. *Véase también* Resonancia magnética nuclear (MRI)
    tomografía computarizada, 82-87. *Véase también* Tomografía computarizada (CT)
    vascular intervencional. *Véase también* Radiología vascular con intervención
  vascular con intervención, 103

aneurismas de la arteria renal, 110
angioplastia y endoinjerto de la arteria renal, 107-110
embolización trancatéter, ablación de la función renal, 103, 106
malformaciones renales, 103, 104*f*
embolización de tumor, 105, 106*f*
priapismo de flujo elevado, 103, 107
sitios de hemorragia, 103, 105
várices de venas ováricas, 107, 108*f*
varicocele primario, 107
fibrinólisis dirigida por catéter, 111
Radioterapia, 408-428
adenocarcinoma renal, 418
cáncer, de próstata, 369-370, 410-415
braquirradioterapia, 412
complicaciones, 415
EBRT convencional, 411
hormonoterapia, 413-415
posquirúrgica, 413-415
radiación de haz de partículas, 412-413
radioterapia, conformacional 3D, 411
escalamiento de dosis, 412-413, 413*c*
intensidad modulada, 411
peneano, 419
testicular, 419-420
uretrales, 419
vesical, 415-418
mejoría de los resultados de tratamiento, 418
toxicidad, 418
tratamiento, de modalidad combinada, 416-418, 417*c*
EBRT, 416
corporal estereotáctica (SBRT), 418
fraccionamiento convencional, 409
haz externo (EBRT), 409
intensidad modulada (IMRT), 411
principios generales, consideraciones sobre las dosis por fracción, 409
braquirradioterapia, 409, 410*f*
programas de fraccionamiento alterado, 409
mecanismos de citotoxicidad, 408
sensibilidad y tolerancia a la radiación, 408-409
tumores de, células germinativas, 420
vías urinarias, 415
Wilms, 242
Reabsorción, bicarbonato, defectos, 538
calcio, defectos, 538
Receptores, adrenérgicos, 436
alfa-AR, 436
beta-AR, 436-437
muscarínicos, 434
opioides, 432
vaniloides, 437-438
Reconstrucción fálica, 681, 685
Reflejo(s), de almacenamiento, simpático, micción, 431
somático, micción, 431
renointestinales, 35
Reflujo vesicoureteral (VUR), 182-196. *Véase también* Unión ureterovesical
causas, 184
debilidad trigonal, 184
duplicación ureteral completa, 185, 187*f*
edema de la pared vesical, 185-186
meatotomía ureteral, 188
micción disfuncional, 185
orificio ureteral ectópico, 185
prostatectomía, 187
reflujo familiar, 184-185
resección, de ureterocele, 188
en cuña del cuello vesical posterior, 188
síndrome de Eagle-Barrett, 186
trabeculación vesical, 185, 187*f*
ureterocele, 185
vejiga contraída, 188
complicaciones, hidroureteronefrosis, 188, 189*f*, 190*f*
pielonefritis, 188
datos, clínicos, 189, 191
de laboratorio, 191
físicos, 191
radiográficos, 191-192
dolor renal al orinar, 191
enfermedad de la médula espinal, 191
exploración instrumental, 192, 192*f*
hipertensión, 191
obstrucción de las vías urinarias, 191
pielonefritis, asintomática, 191
sintomática, 191
síntomas de cistitis, 191
uremia, 191
diagnóstico diferencial, 192
incidencia, 188-189
pronóstico, 194
tratamiento, 192-194
endoscópico, 194
médico, 193
quirúrgico, 193-194
Resección, transesfenoidal para enfermedad de Cushing, 502
transuretral (TUR), 314, 318*c*
BPH, 356
conductos eyaculadores (TURED), 712, 712*f*
próstata (TURP), 160, 166-167
Resectoscopios, 165-166, 166*f*
Resiniferatoxina, 452
Resonancia magnética nuclear (NMR), 87-88
adenocarcinoma renal, 337*f*, 339*f*
aplicaciones clínicas, 88-96
comparación entre métodos, 97, 97-100*f*
endorrectal para cáncer de próstata, 363
principios, 87-88
ventajas y desventajas, 96-97
Ret/GDNF, vía de señalización, 19
Riñón(s), amiloidosis, 456
anatomía, 1, 3*f*-5*f*
CT, 85*f*-87*f*
ecografía, 76-82, 79*f*
ectópico, 20, 522
ectopia cruzada sin fusión, 522
simple, 522
en herradura, 20
exploración física, 41-42, 42*f*
histología, 3-4
nefrona, 3, 5*f*
tejido de sostén, 4
inervación, 4
irrigación sanguínea, 3*f*, 4, 5*f*-6*f*
lesiones, 283-287
clasificación, 284

Riñón(s), amiloidosis, (*cont.*)
    complicaciones, 287
    datos clínicos, 285
      de laboratorio, 286
      e indicaciones para análisis, 285
        signos, 286
        síntomas, 285-286
      estadificación y datos radiográficos, 286, 286*f*-287*f*
    diagnóstico diferencial, 287
    etiología, 283-284, 283*f*
    patología y clasificación, 283
    pronóstico, 287
    tratamiento, complicaciones, 287
      medidas de urgencia, 287
      quirúrgicos, 287
  malrotado, 20
  multiquístico, 514
  solitario, 20
  MRI, 90*f*
  relaciones con otros órganos, 3, 3*f*-4*f*
  supernumerarios, 20, 513-514
  vasos linfáticos, 4
Rituximab para inmunodepresión por trasplante, 563

S

Sacrocolpopexia abdominal, 625, 625*f*
Salida de la vejiga, obstrucción, síntomas, 36-37
Sangre, exploración de laboratorio, 731-733
Secreción, de iones de hidrógeno, defectos, 538
  uretral, 43
Semen, análisis, asistido por computadora, 695
    de leucocitos en, 695-696, 695*c*
    para evaluación de infertilidad masculina, 694-696, 695*c*, 696*c*
  morfología de los espermatozoides, 695
  movilidad de los espermatozoides, 695
  recolección de, 695
Seminoma, 380, 381. *Véase también* Tumores de células germinativas testiculares
Seno urogenital, 21, 22, 22*f*, 23, 570
  reparación, 684*f*
Serlopitant, 434
Serotonina (5-HT), mecanismos en la micción, 433
Serratia marcescens, 49
Sertoli, células, 654-655, 688-690, 690*f*
    tumores, 383, 387
  síndrome de sólo células, 705
Seudohermafroditas, mujeres, 668-671
  hombres, 664-665*c*, 671-673
Sexo inverso sensible a la dosis (*DAX*-1), 654
Short Marital Adjustment Test, 608
Sífilis, diagnóstico, 243
  presentación clínica, 242-243
  tratamiento, 243*c*, 244
Sildenafil. *Véase también* Fosfodiesterasa, inhibidores (PDE-5Is)
Síndrome(s), cilios inmóviles, 708*c*, 709
  congestión pélvica, 107
  dolor vesical. *Véase también* Cistitis intersticial
  hipertensivo, hipopotasémico, 505
    datos de laboratorio, 505
    diagnóstico diferencial, 506
    fisiopatología, 505
    pronóstico, 506
    síntomas y signos, 505
    tratamiento, 506
  insensibilidad, completa a andrógenos, 671
    parcial a andrógenos, 665*c*, 671, 673
  nefrótico E, 533
    datos clínicos, 534
      de laboratorio, 534-535
      diagnóstico diferencial, 535
      pronóstico, 535
      síntomas y signos, 534
      tratamiento, 535
    enfermedades diversas, 534
    glomeruloesclerosis focal, 533-534
    glomerulonefritis membranoproliferativas tipo I y II, 534
    lesiones glomerulares mínimas, 533
    nefropatía membranosa, 534
  paraneoplásico, 334-335
  pérdida de potasio, 538
  posembolización (PES), 105, 106
  resección transuretral, 356
Sirolimus, 331
  para inmunodepresión por trasplante, 562
Sistema néfrico, anomalías, 20
  desarrollo, 18*f*
  mesonefros, 17, 18*f*
  metanefros, 17-18, 18*f*, 20*f*
  pronefros, 17, 18*f*, 18
Sling de la uretra media, cirugía, 482
Sobreactividad del detrusor neurogénico (NDO), 443
Sonda(s), 162-166, 164*f*
  electrohidráulicos, 127
  láser, para litotripsia intraureteral, 128
  neumáticos, 127
  uretral(es), 166, 166*f*
    colocación y eliminación difíciles, 160
    diseño de catéter, 160, 161*f*
    hombres, 159-160
    mujeres, 160
Sorafenib para RCC metastásico, 342
Stauffer, síndrome, 335
Step, puertos de sistema, 138*f*, 141
Striant, 609
Suplementación de calcio para prevención de cálculos, 274
Suprarrenalectomía bilateral total, 502-503
Sustitución de vejiga. *Véase también* Derivación urinaria
Swyer, síndrome, 675

T

T, bolsa, 398-399, 399*f*
Tabaquismo, cáncer vesical, 310, 322
  disfunción eréctil, 602
Tacrolimus para inmunodepresión por trasplante, 561, 562
Tadalafil. *Véase también* Fosfodiesterasa, inhibidores (PDE-5I)
Tamm-Horsfall, glucoproteína (THG), 198
Taxotero. *Véase también* Docetaxel
Tc 99m ácido dietilenetriaminepentaacético (DTPA), 180
Tenesmo vesical, incontinencia, 37
Teratomas, 381-382
Terazosina para BPH, 354
Termoterapia transuretral con microondas para BPH, 356-357

Testículo(s), 13-14, 689
  anatomía, 13
  biopsia, para evaluación de infertilidad masculina, 699-702
  ectópicos, 25
  endocrino, 689
  exocrino, 689
  exploración física, 43
  ganglios linfáticos, 14
  histología, 9*f*, 14
  irrigación sanguínea, 14
  lesiones, 296
  MRI, 96*f*
  síndrome de, evanescente, 705
Testim, gel tópico, 609
Testoderm TTS, 609
Testopel, píldoras subcutáneas, 609
Testosterona, 598, 687, 688*f*, 688, 689
  epidemiología, deficiencia en hombres de edad avanzada, 720
  reemplazo, 609
    efectos adversos, 609
The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), 371
The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), 366
The Minnesota Multifasic Personality Inventory (MMPI)-2, 608
The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial, 366
The Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE), ensayo, 367
Tiotepa, 318, 319
Tomografía, computarizada (CT), 82-87, 84*f*-89*f*
    adenocarcinoma renal, 335, 336*f*
    aplicaciones clínicas, 83-85
    comparación con otros métodos, 97*f*-100*f*
    en espiral, 82
    energía dual, 85
    helicoidal, 81, 88*f*
    para lesión de vías urinarias, 280
    principios, 82-83
    renal, 83
    tumor pélvico renal, 324*f*
    ventajas y desventajas, 85
  radiográfica, 63, 66*f*
Torotrasto, 322
Torsión, 692*c*, 704*c*, 707
Trabeculación de la pared vesical, 171
Tramadol para sobreactividad del detrusor, 432-433
Transductores, 76
Trasplante renal, 548-549, 549*f*, 550-569
  antecedentes, 550
  cirugía, 558
  complejo de histocompatibilidad mayor, 556
    anticuerpos postrasplante, 557
    prueba(s), de compatibilidad cruzada, 557
      sérica de detección en suero, 557
    tipificación de tejido, 556-557
  complicaciones, 564-566
    cáncer, 566
    diabetes, 566
    infecciones, bacterianas, 565
      micóticas, 566
      víricas, 565
    problemas, con heridas, 565
      urológicas, 565
      vasculares, 564
  cuidado inmediato después, caída súbita en la diuresis, 559
    recuperación demorada de función de injerto, 559
    tratamiento hemodinámico, 559
  desventajas, 549
  donadores cadavéricos, 555
    criterios, estándar, 555
      expandidos, 555, 555*c*
    después de muerte cardiaca, 556
    pediátricos en bloque, 556
    preservación renal extracorpórea, 556
    trasplante dual de adultos, 556
    trasplantes duales, 556
  donadores vivos, altruistas, 554-555
    dirigidos, 553-554, 554*c*
    intercambio, de donador cadavérico, 554
    no dirigidos, 554
    seguridad, 555
  imagenología, 558
  inmunodepresores, 560-564
    anticuerpos, monoclonales, 562
      policlonales, 562
    azatioprina, 561
    ciclofosfamida, 561
    corticoesteroides, 560-561
    destino de los inhibidores de la rapamicina, 562
    inhibidor de la calcineurina, 561-562
    inmunodepresión de referencia, 563
    leflunomida, 561
    micofenolato mofetil, 561
  nefrectomía en el donador, 557
    cadavéricos, 558
    vivos, 557-558, 558*c*
  razones para la aceptación, 550
  rechazo, 559-560
    agudo, 559
    crónico, 560
    hiperagudo, 559
    tratamiento, 564
  resultados, 564, 564*c*
  selección y preparación del receptor, 550-553
    anomalías, de las vías inferiores, 551
      de las vías superiores, 551
    cáncer, 552
    enfermedad, gastrointestinal, 553
      sistémica y metabólica, 552
    estado cardiovascular, 552-553
    evaluación de vías genitourinarias, 550-551
    infección, 552
    nefrectomía por aloinjerto, 553
    obesidad, 553
    tabaquismo, 553
  ventajas, 548
Trastorno(s), de la vejiga, adquiridos, divertículos, 587-588
      fístulas vesicales, 588-590, 589*f*
      lipomatosis pélvica, 589-590
      manifestaciones vesicales de alergia, 587
    congénitos, divertículo, 584
      extrofia, 583
      megavejiga, 585

Trastorno(s), de la vejiga, adquiridos, divertículos, (*cont.*)
      orejas vesicales, 585
  del desarrollo sexual (DSD), 503-504, 654
    clitoroplastia, 680
    deficiencia de 5α-reductasa tipo 2, 673-674, 674*f*
    diferenciación sexual, normal, 654-659, 655*f*-660*f*
      trastornos, 659, 661*c*-662*c*, 664*c*-665*c*
    extrofia cloacal, 680-681, 680*f*
    hipospadias, 678, 678*f*
    micropene, 678-680, 679*f*, 680*c*
    órganos genitales ambiguos, 654, 660
      algoritmo para trabajo inicial, 668*f*
      antecedentes, 660
      asignación de sexo, 666-668
      diagnóstico diferencial, 669*c*
      evaluación, bioquímica, 662, 666*f*
        cromosómica, 662
        radiográfica, 662, 667*f*
      exploración física, 660
      laparotomía y laparoscopia diagnósticas, 662-666
    ovotesticular, 677-678, 677*f*
    seudohermafroditas, femeninos, 668-671
        hiperplasia suprarrenal congénita, 667*f*, 669-671
        fuentes hormonales maternas de virilización, 671, 671*c*
          tumores maternos, 671
      masculinos, 671-673
        diagnóstico diferencial, 672*f*
        insensibilidad, completa a andrógenos, 671
          parcial a andrógenos, 671-673, 672*f*
    síndrome, de función gonadal anormal, deficiencia de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 676
        disgenesia gonadal, combinada, 675-676, 676*f*
          completa 46,XX, 675
      persistencia del conducto de Müller, 674-675, 674*f*
      Swyer, 675
      Turner, 675
    tratamiento quirúrgico, 681
      reconstrucción, de los órganos genitales femeninos, 683*f*
        fálica, 685
      reparación del seno urogenital, 684*f*
      vaginoplastia, 666, 683*f*, 685
  hormonales, en la infertilidad, 697, 697*c*
    para disfunción eréctil, 609
  renales, 513-528
    agenesia, 513
    anomalías congénitas, 513
    anormalidades de los vasos renales, 522
    displasia, 514
    ectopia cruzada sin fusión, 522
    enfermedades, hereditarias, 536
        nefritis hereditaria crónica, 536-537
        poliquistosis de la médula renal, 537
        riñones poliquísticos, 537
    médicas, 529-539
        antecedentes y exploración, 529
        biopsia renal, 530
        datos de laboratorio, 529-530
        enfermedades del colágeno, 535
        glomerulonefritis. *Véase también* Glomerulonefritis
        mielomatosis, 536
        nefritis intersticial, 535-536
        nefropatía por, analgésicos, 536
          ácido úrico, 536
        síndrome nefrótico, 533-535
        uropatía obstructiva, 536
      fusión renal, 519-522, 521*f*
      hipoplasia, 513
      lesiones adquiridas, aneurisma, arteriovenoso, 525-526, 525*f*
          de la arteria renal, 522-523
        fístula, arteriovenosa, 525
          renoalimentaria, 526, 526*f*
          renobronquial, 526
        infartos renales, 523-524
        trombosis de la vena renal, 524-525, 525*f*
      poliquistosis, del adulto, 513
        renal medular, 522
      quiste simple, 517-519, 517*f*
      riñón(es), ectópico, 522
        supernumerarios, 513-514
      rotación anormal, 522
    uraco persistente, 583-584, 584*f*
    uretra femenina, anomalías congénitas, estenosis uretral distal, 647, 648*f*
      fusión labial, 647-648
      enfermedades adquiridas, 648
        carúnculo uretral, 650
          prolapso de la uretra, 650
        divertículo uretral, 651-652
        estenosis uretral, 652
        fístulas uretrovaginales, 651
        uretritis aguda, 648
        uretritis atrófica, 649-650
        uretritis crónica, 648-649
Tratamiento, ablación androgénica para cáncer de próstata, 372*c*
  adyuvante, 304
  combinación, para BPH, 355
    para cáncer de vejiga, 321-322
  antioxidante para infertilidad masculina, 715
  focal para cáncer de próstata, 371
  neoadyuvante, 304, 307
  psicosexual para disfunción eréctil, 608
Traumatismo testicular, 696, 707
Trazodona, 611
Trichomonas vaginalis, 698
Trígono superficial, 182, 183*f*
Trilostano para síndrome de Cushing, 503
Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) para UTI, 201-202, 202*c*-203*c*
Trombosis de vena renal, 524-525, 525*f*
Tuberculosis, 223-229, 224*f*, 227*f*
  complicaciones, 228
  datos clínicos, 225-226
    de laboratorio, 226
    diagnóstico, 226
    exploración cistoscópica, 227
    radiográficos, 226-227, 227*f*
    signos, 226
    síntomas, 226
  diagnóstico diferencial, 228
  etiología, 223
  genital, 228
  patogénesis, 223-225, 224*f*
  patología, 225

renal, 228
tratamiento, infección epididimaria, 229
medicaciones anticolinérgicas, 229
medidas generales, 229
próstata y vesículas seminales, 229
ureteral, 228
vesical, 228-229
Tubo digestivo, inervación autónoma, 33*f*
nervios sensitivos, 34*f*
Tumefacción peneana nocturna (NPT), prueba, 607
Tumor(es), adenomatoides del epidídimo, 388
células germinativas, de los testículos, 380
clasificación, 380
datos clínicos, 382
de laboratorio, 383
imagenología, 384
marcadores tumorales, 383-384, 383*c*
signos, 383
síntomas, 382-383
diagnóstico diferencial, 384
epidemiología, 380
estadificación clínica, 382, 383*c*
factores de riesgo, 380
patología, 381
carcinoma, de células embrionarias, 381
in situ, 382
coriocarcinoma, 382
seminoma, 381
teratomas, 381-382
tipos celulares combinados, 382
pronóstico, 386-387
patrones de dispersión metastásica, 382
tratamiento, 384
seminoma de etapa, alta, 385
baja, 384
extragonadales, 388
cordón espermático, 388, 389
corticosuprarrenales, 504
cuidado de seguimiento, 386
embolización, 105, 106*f*
epidídimo, 388
genitales, 387
células de Leydi, 387
células se Sertoli, 387
escroto, 391
secundarios al testículo, 387
pene, 389-391
secundarios del testículo, 387
leucemia, 388
linfoma, 388
metastásicos, 388
testículos diferentes de células germinativas, 387
Wilms, 342
datos clínicos, análisis de laboratorio, 344
biopsia por punción, 344
radiología, 344
síntomas y signos, 344
diagnóstico diferencial, 344
estadificación, 343-344
etiología, 343
patogénesis y patología, 343, 343*f*
pronóstico, 346
tratamiento, 345
medidas quirúrgicas, 345
quimioterapia, 345
radioterapia, 345
Turner, síndrome, 661*c*, 662, 675

U

Úlcera genital, 241-246, 243*c*
chancroide, diagnóstico, 244
etiología y presentación clínica, 244
tratamiento, 243*c*, 244
diagnóstico, 241-242
etiología, 241
granuloma inguinal, etiología y epidemiología, 244
presentación clínica, 244
tratamiento, 243*c*, 245
infección por virus del herpes simple (HSV), epidemiología, 242
etiología, 242
presentación clínica, 242
tratamiento, 242, 243*c*
linfogranuloma venéreo, etiología, 244
presentación clínica, 244
tratamiento, 243*c*, 244
sífilis, diagnóstico, 243
presentación clínica, 242-243
tratamiento, 243*c*, 244
verrugas, 245-246, 245*c*
diagnóstico, 245
etiología, 245
tratamiento, 245-246, 245*c*
Unidad vesicouretral, 20-24, 21*f*-23*f*
anomalías, 24
desarrollo de próstata, 23
diferenciación del seno urogenital, 21-22
en mujeres, 23*f*
en hombres, 22*f*
Unión, ureteropélvica, obstrucción, 575-578
causas, 575
cirugía con invasión mínima, 578
datos clínicos, 575, 576*f*
diagnóstico, 575-576, 577*f*
ureterovesical, 182, 443
anatomía, 182-183, 183*f*
componente endodérmico, 182-183
componente mesodérmico, 182
fisiología, 183-184, 184*f*
obstrucción, 578-579, 578*f*
reparación, 194
Uraco permeable, 583, 584*f*
diagnóstico, 584
signos y síntomas, 584, 584*f*
tratamiento, 584
Ureaplasma urealyticum, 649, 698
Ureasa, inhibidor de, para prevención de cálculos, 274
Uréter, 570
bífido, 20
circuncavo. *Véase también* Uréter retrocavo
poscavo. *Véase también* Uréter retrocavo
retrocavo, 575, 575*f*
trastornos, 570
adquiridos, 579-580

Uréter, (*cont.*)
      fibrosis retroperitoneal, 580, 581*f*
      obstrucción ureteral, extrínseca, 580
        intrínseca, 580
        secundaria a cáncer, 581
    congénitos, 570-579
      anomalías de posición, 574-575
      atresia ureteral, 570
      dilatación de las vías urinarias superiores, 579, 579*f*
      duplicación de uréter, 570-571, 571*f*
      megauréter obstruido, 578-579, 578*f*
      obstrucción de la unión ureteropélvica, 575-578, 576*f*-577*f*
      orificio ureteral ectópico, 573-574, 574*f*
      ureterocele, 571-573, 572*f*-574*f*
Ureterocele, 571-573, 572*f*
  datos clínicos, 573
  ecografía, 573, 573*f*, 574*f*
  tratamiento, 573
Ureteropieloscopia, 324-325
Ureterorrenoscopio, 112, 125-129, 126*f*-127*f*, 129*f*
  cálculos ureterales, 126-128, 127*f*
  diagnóstico, 126
  estenosis, ureteral, 128
    ureteropélvica, 128
  indicaciones, 125*c*
  instrumentos, 125, 126*f*
  tumores ureterales, 128, 129*f*
Ureterosigmoidostomía, 398, 398*f*
Ureterovesicoplastia, 194
Uretra, anomalías congénitas, anatomía, 15
    curvatura sin hipospadias, 639
    drenado linfático, 15
    duplicación, 634
    epispadias, 639
    estenosis uretral, 634, 635*f*
  femenina, 15. *Véase también* Trastornos de la uretra femenina
    fístulas uretrorrecta l y vesicorrectal, 637
    glándulas periuretrales, 15
    hipospadias, 637-639, 638*f*
    irrigación sanguínea, 15
    sínfisis púbica, 15
    válvulas uretrales, anteriores, 637
      posteriores, 634, 635-636*f*
  masculina, 14-15
    aspecto, 14
    histología, 14-15
    irrigación sanguínea, 15
    trastornos adquiridos, condiloma acuminado, 643-644
      estenosis meatal, 644
      estenosis uretral, 641-643
Uretritis, 215-216
  aguda, 648
  atrófica, 649-651
    datos clínicos, 649-650
    diagnóstico diferencial, 649
    pronóstico, 649
    tratamiento, 649
  crónica, 648-649
  en hombres, análisis de laboratorio, 238
    complicaciones, 238
    definición, 238
    documentación, 239
    etiología, 238-239
    presentación clínica, 238
    tratamiento, 239-240, 240*c*
  en pacientes con HIV, 218
Uretrografía, 72*f*-75*f*
  para lesión de las vías genitourinarias, 283
Uretroplastia trascistoscópica, 166-167
Uretroscopia, 161
Urinoma, 116, 121*c*, 122
Urocultivo para UTI, 200, 200*c*
Uroflujometría, 445, 447
Urografía, 62-63, 65*f*-68*f*, 66, 69-70*f*
  intravenosa (IVU), 62-63, 65-66, 65*f*-66*f*
    modificaciones técnicas, 63
    para lesión de vías genitourinarias, 283
    preparación del paciente, 63
    técnica, 63
  percutánea, 66, 67*f*
  retrógrada, 67-68*f*, 69
  por MRI, 95
Urolitiasis, 249-279Uropatía obstructiva, 536
UroVysion, 314*c*, 323
  FISH, prueba, 55-56

V

Vacío, dispositivo de constricción, 613
Vacunación, 300
Vagina, exploración física, 44
Vaginoplastia, 681
Valrubicina, 319
Válvulas uretrales, anteriores, 637
  posteriores, 634, 636*f*
    datos, de laboratorio, 634
      radiográficos, 634, 636
    ecografía, 636
    exploración instrumental, 637
    pronóstico, 637
    síntomas y signos, 634
    tratamiento, 636-637
Van Buren, sondas, 642
Vaniloides, receptores en la micción, 437-438
Vaporización transuretral de la próstata (TUVP) para BPH, 356
Vardenafil. *Véase también* Fosfodiesterasa tipo 5, inhibidores (PDE-5I)
Várices, embolización de venas ováricas, 107, 108*f*
Varicocele, e infertilidad masculina, 708, 710, 710*c*
  embolización, 107
Varicocelectomía laparoscópica, 140
Vasovasostomía, 711, 711*f*
Vejiga, 442
  anatomía y fisiología, 7
    unidad, esfintérica, 442-443
      vesical, 442
    unión ureterovesical, 443
  aspecto, 7
  estudios urodinámicos, 447. *Véase también* Estudios urodinámicos
    cistometría, 445
    electromiografía, 445
    micción, 444-445
    registros de presión uretral, 445
    uroflujometría, 445
  exploración física, 42

  - hipertónica, 454
  - hipotónica, 454
  - histología, 8, 11*f*
  - inervación y neurofisiología. *Véase también* Micción
    - control cerebral, 443
    - función de almacenamiento, 443
    - inervación, 443
    - neurotrasmisores y receptores, 443-444
    - reflejo miccional, 443
  - irrigación sanguínea, 8
  - neuropática, 442
    - causas de lesión, esfínter externo, 447
      - núcleo motor del detrusor, 446
      - que causa mala distensibilidad del detrusor, 447
      - vías de retroalimentación aferente, 446-447
    - choque espinal, 447
    - clasificación, 446
    - complicaciones, 455-456
      - amiloidosis renal, 456
      - cálculos, 455-456
      - disfunción sexual, 456
      - disreflexia autónoma, 456
      - hidronefrosis, 455
      - infección, 455
    - diagnóstico, 447-450
      - arrefléxica (fláccida, atónica), 449-450
      - diferencial, 450-451
        - cistitis intersticial, 450
        - cistocele, 450-451
        - irritación vesical, 450
        - obstrucción de la salida vesical, 451
        - uretritis crónica, 450
      - disfunción neuromuscular espástica, 448-449
      - vejiga sobreactiva, 447-448
    - función vesical después de lesión de la médula espinal, 447
  - pronóstico, 456
  - relación con otros órganos, 7*f*, 9*f*,-11*f*
    - vasos linfáticos, 8
  - tratamiento, choque espinal, 451
    - en espina bífida, 453-454
    - vejiga arrefléxica, 453
    - vejiga sobreactiva, 451-453
- Venografía para varicocele, 699
- Veress, aguja, 136, 136*f*, 138
- Versión de 5 puntos (IIEF-5) para disfunción eréctil, 603
- Vesico-medular-vesical, reflejo miccional, 431-432
- Vesículas seminales, anomalías, 591
  - cálculos, 277
  - irrigación sanguínea, 12
  - histología, 12
  - ganglios linfáticos, 13
  - inervación, 13
  - MRI, 95*f*
    - aspecto, 7*f*, 9*f*, 12
- Vesiculografía vasoseminal, 69, 76*f*
- Vías, aferentes, micción, 430
  - genitourinarias, anatomía, 1-16
      - cálices, 5, 7, 7
      - cordones espermáticos, 9*f*, 13
      - epidídimo, 9*f*, 13
      - escroto, 14
  - glándula, prostática, 7*f*, 8-12, 9*f*-12*f*
    - suprarrenal, 1, 3*f*
  - pelvis renal, 5*f*, 7, 15
  - pene y uretra masculina, 10*f*, 14-15
  - riñones, 1-4, 3*f*-6*f*
  - testículo, 9*f*, 13-14
  - uréter, 3*f*, 4, 5*f*, 7, 7*f*
  - uretra femenina, 15
  - vejiga, 7-8, 7*f*, 9*f*-11*f*
  - vesículas seminales, 8, 10, 10*f*, 12-13
- embriología, 17-30
  - gónadas, 24-25, 27*f*
  - órganos genitales externos, 26, 28
  - sistema, de conductos genitales, 24, 25
    - néfrico, 20, 21, 21*f*-22*f*
  - unidad vesicouretral, 20-24, 21*f*
- exploración física. *Véase también* Exploración física de las vías genitourinarias
- inervación autónoma, 33*f*
- infecciones, 223-237
  - actinomicosis, 229-230
  - bacterianas. *Véase también* Infección de las vías urinarias (UTI)
  - candidiasis, 229, 229*c*
  - equinococosis, 235
  - esquistosomiasis, 230-234, 232*f*-233*f*
  - filariasis, 234-235
  - tuberculosis, 223-229, 224*f*, 227*f*
- lesiones. *Véase también* Lesiones, vías genitourinarias
- nervios sensitivos, 34*f*
- síntoma(s) de trastornos, 31-40
  - anuria, 37
  - disuria, 36
  - dolor, epididimario, 35
    - local y referido, 31
    - prostático, 35
    - renal, 31-32, 32*f*
    - testicular, 35
    - ureteral, 32, 32*f*
    - vesical, 35
  - edema, 38
  - enuresis, 36
  - eyaculación hemorrágica, 38
  - fiebre, 31
  - gastrointestinales, 35
  - ginecomastia, 38
  - hematuria, 37-38
  - incontinencia, 37
  - irritación, 35
  - lesiones de la piel de los órganos genitales externos, 38
  - manifestaciones sistémicas, 31
  - masa visible/palpable, 38
  - neumaturia, 37
  - nicturia, 36
  - obstrucción vesical, 36-37
  - oliguria, 37
  - orina turbia, 37
  - pérdida de peso, 31
  - polaquiuria, 36
  - problemas sexuales, 38-39
  - quiluria, 37
  - relacionado con la micción, 35-36
  - secreción uretral, 38

Vías, aferentes, micción, (*cont.*)
        tenesmo vesical, 36
    parasimpáticas de la micción, 429-430
    simpáticas, micción, 430
    somáticas, micción, 430
    urinarias, imagenología, 61. *Véase también* Radiología; técnicas específicas
Videourodinámica, 474-475, 474*f*-475*f*
Vigilancia, activa, 366, 368
    inmunitaria, teoría, 298
Vinblastina, 305*c*, 307
Virchow/Troisier, ganglio, 46
Von Hippel-Lindau, enfermedad, 332, 339

W

Waldeyer, vaina, 182, 183*f*
Whitaker, prueba, 113*c*, 115, 116, 116*f*, 579
Wilson, enfermedad, 538
Wuchereria bancrofti, filariasis, 234

X

XX, sexo inverso, 661*c*
XYY, síndrome, 704*c*, 705

Y

Y, análisis de microeliminación cromosómica, 697
Yema ureteral (UB), 18*f*, 20, 25
Yohimbina, 611
Young, síndrome, 708*c*, 709